

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-277340

(P2003-277340A)

(43) 公開日 平成15年10月2日 (2003.10.2)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	キーワード (参考)
C 0 7 C 233/83		C 0 7 C 233/83	4 C 0 3 4
A 6 1 K 31/198		A 6 1 K 31/198	4 C 0 3 7
31/223		31/223	4 C 0 5 4
31/341		31/341	4 C 0 6 3
31/365		31/365	4 C 0 6 5
審査請求 未請求 請求項の数23 O L (全 247 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002-81956(P2002-81956)

(22) 出願日 平成14年3月22日 (2002.3.22)

(71) 出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72) 発明者 石垣 剛

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会

社基礎研究所医薬研究室内

(72) 発明者 谷口 晃司

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会

社基礎研究所医薬研究室内

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

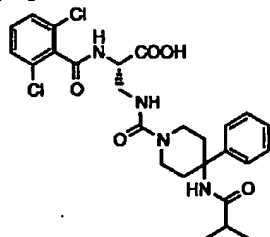
(54) 【発明の名称】 接着分子阻害剤及び新規アミノ酸誘導体

## (57) 【要約】

【課題】 接着分子インテグリン $\alpha 4$ を介する細胞接着を阻害する物質を見いだすことにより、単球、リンパ球、好酸球などの白血球浸潤が原因となる炎症性疾患の予防及び治療を可能とすること。

【解決手段】 例えば、下記式(16)で示されるようなアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する接着分子インテグリン $\alpha 4$ 阻害剤を提供した。

【化1】



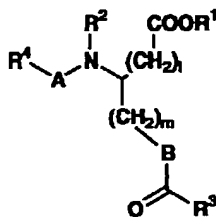
(16)

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式Iで表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する接着因子インテグリン $\alpha$ 4阻害剤。

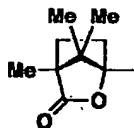
## 【化1】



I

〔式中、1及びmはそれぞれ独立に0～2の整数を表し、Aは、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は結合を表し、Bは、メチレン基又はイミノ基を表し、R¹は、水素又はエステル残基を表し、R²は、水素又はC1～6直鎖アルキル基を表し、R³は、1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているもよいC1～8アルキル基(置換基群Cは、ハロゲン、C1～8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、0～2個のハロゲンで置換されたフェノキシ基、又は0～2個のハロゲンで置換されたベンジルオキシ基を表す)、2) Cy¹、3) Cy²-C1～8アルキル基、4)  $-(CH_2)_jNR^5R^6$ 、又は5)  $-(CH_2)_kNHC(O)R^7$ を表し(j及びkは、それぞれ、0～4の整数を表す)、R⁴は、1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているもよいC1～8アルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているもよいC2～8アルケニル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているもよいC2～8アルキニル基、4) Cy³、5) Cy⁴-C1～8アルキル基、6) Cy⁴-C2～8アルケニル基、7) Cy⁴-C2～8アルキニル基、8) アダマンチル基、9) ジフェニルメチル基、10) 式II、又は

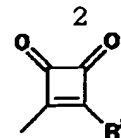
## 【化2】



II

11) 式III

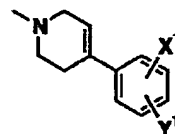
## 【化3】



III

を表し、R⁵、R⁶はそれぞれ独立して、1) 水素、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているC1～8アルキル基、3) Cy⁵、又は4) Cy⁵-C1～8アルキル基を表し、R⁷は、1) C1～8アルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、4) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、又は5) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し(置換基群Dは、ハロゲン、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基及びニトロ基を表す)、R⁸は、1) 水素、2) C1～8アルコキシ基、又は3)  $-NR^aR^b$  (Rᵃ、Rᵇは、それぞれ独立して、水素あるいはC1～8アルキルを表す)を表し、Cy¹は、1) 1～5個のR⁹で置換されているもよいC3～8シクロアルキル基、2) 1～5個のR⁹で置換されているもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1～5個のR⁹で置換されているもよいフェニル基、4) 1～5個のR⁹で置換されているもよいナフチル基、5) 1～5個のR⁹で置換されているもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式IV

## 【化4】

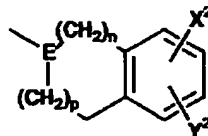


IV

40

(式中、X¹及びY¹は、独立して、水素又は置換基群Dを表す) 7) 式V

## 【化5】



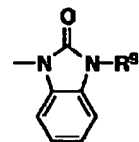
V

50 (式中、n及びpは、それぞれ独立に0～2の整数を表

し、Eは、メチン基もしくは窒素原子を表し、 $X^2$ 及び $Y^2$ は、それぞれ $X^1$ 、 $Y^1$ の定義と同じ) 8) 1、2、3、4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン基を表し、 $Cy^2$ は、1) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の $R^9$  (ただし、=Oを除く)で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリアル基を表し、 $Cy^3$ は、1) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の $R^{10}$ で置換されていてもよく、0~2個の酸素原子、0~2個の硫黄原子と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基 (ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない)、3) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリアル基、6) 式IV (式中、 $X^1$ 及び $Y^1$ は、独立して、水素又は置換基群Dを表す)、7) 式V (式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、メチン基を表し、 $X^2$ 及び $Y^2$ は、それぞれ $X^1$ 、 $Y^1$ の定義と同じ)であり、 $Cy^4$ 、 $Cy^5$ は、それぞれ独立に、1) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリアル基、6) 式V (式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、メチン基を表し、 $X^2$ 及び $Y^2$ は、それぞれ $X^1$ 、 $Y^1$ の定義と同じ)を表し、 $R^9$ は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルケニル基、5) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルキニル基、6)  $-OR^c$ 、7)  $-SR^c$ 、8) シアノ基、9) ニトロ基、10)  $=O$ 、11)  $-C(O)R^d$ 、12)  $-C(O)OR^d$ 、13)  $-C(O)NR^eR^f$ 、14)  $-NR^eR^f$ 、15)  $-NR^eC(O)R^d$ 、16)  $-NR^eSO_2R^d$ 、17) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、18) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、19) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、21) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、22) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリアル基、23) 式VIを表し、 $R^c$ は、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) トリフルオロメチル基、4) フェニル基、5) ベンジル基を表し、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ は、それぞれ独立して、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) C3~8シクロアルキル基、4) C3~8シクロアルキル

$-NR^eR^f$ 、17)  $-NR^eC(O)R^d$ 、18)  $-NR^eSO_2R^d$ 、19)  $=N-OH$ 、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、21) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、22) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、23) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、24) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、25) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリアル基、又は26) 式VI

【化6】



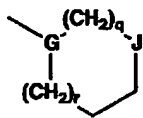
VI

を表し (置換基群Fは、置換基群D、C1~8アルキルチオ基、C1~8アルキルアミノ基、C1~8アルキルアシル基、C1~8アルキルアシルアミノ基及びテトラゾリル基を表す)、 $R^{10}$ は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルケニル基、5) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルキニル基、6)  $-OR^c$ 、7)  $-SR^c$ 、8) シアノ基、9) ニトロ基、10)  $=O$ 、11)  $-C(O)R^d$ 、12)  $-C(O)OR^d$ 、13)  $-C(O)NR^eR^f$ 、14)  $-NR^eR^f$ 、15)  $-NR^eC(O)R^d$ 、16)  $-NR^eSO_2R^d$ 、17) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、18) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、19) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、21) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、22) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリアル基、23) 式VIを表し、 $R^c$ は、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) トリフルオロメチル基、4) フェニル基、5) ベンジル基を表し、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ は、それぞれ独立して、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) C3~8シクロアルキル基、4) C3~8シクロアルキル

5

の少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、  
6) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、7) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、8) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェネチル基、9) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたスチリル基、又は10) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し、R<sup>4</sup>は、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は4) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す。]

【請求項2】 式I中、R<sup>3</sup>が、1) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいフェニル基、3) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいナフチル基、4) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、5) 式IV (式中、X<sup>1</sup>及びY<sup>1</sup>は、請求項1と同じ定義)、6) 式V (式中、n、p、E、X<sup>2</sup>及びY<sup>2</sup>は、請求項1と同じ定義)、7) C<sub>y</sub><sup>2</sup>-C1~8アルキル基、8) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NHC(O)R<sup>7</sup>、10) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよい式VII  
【化7】



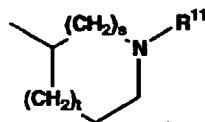
VII

(式中、q及びrは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Gは、メチン基又は窒素原子を表し、Jは、メチレン基、イミノ基もしくは酸素原子を表し、Gがメチン基のとき、Jはメチレン基ではない)で表され、上記において、k、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup>及びC<sub>y</sub><sup>2</sup>は、それぞれ請求項1と同じ定義である、請求項1記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項3】 式I中、R<sup>3</sup>が、1) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいフェニル基、3) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいナフチル基、4) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、5) 式IV (式中、X<sup>1</sup>及びY<sup>1</sup>は、請求項2と同じ定義)、6) 式V (式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、窒素原子を表し、X<sup>2</sup>及びY<sup>2</sup>

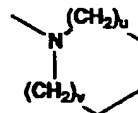
6

は、それぞれX<sup>1</sup>、Y<sup>1</sup>と同じ定義)、7) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、8) -CH<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>7</sup>、9) 式VIII  
【化8】



VIII

(式中、s及びtはそれぞれ独立に0~2の整数を表し、R<sup>11</sup>は、水素、C1~8アルキル、-C(O)R<sup>d</sup>、-C(O)OR<sup>d</sup>、C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>もしくは-SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>を表す(R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>及びR<sup>f</sup>は請求項1と同じ定義))、10) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよい式IX  
【化9】



IX

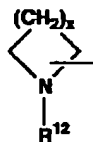
(式中、u及びvはそれぞれ独立に0~2の整数を表す)で表され、上記において、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>9</sup>は、それぞれ請求項1と同じ定義である、請求項2記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項4】 式I中、Aが、-C(O)-又は-SO<sub>2</sub>-であり、R<sup>4</sup>が、1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、2) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、3) 1~5個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよく、0~2個の酸素原子、0~2個の硫黄原子と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の単環性あるいは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない)、4) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいフェニル基、5) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいナフチル基、6) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性あるいは二環性ヘテロアリール基、7) C3~8シクロアルキル-C1~8アルキル基、8) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいベンジル基、9) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいフェネチル基、10) アダマンチル基又は11) 式IIで表され、上記において、置換基群C、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、それぞれ請求項1と同じ定義である、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項5】 式I中、Aが、-C(O)-又は-SO<sub>2</sub>-であり、R<sup>4</sup>が、1) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されてい

7

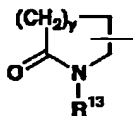
てもよいC3～8シクロアルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、4) C3～8シクロアルキル-C1～8アルキル基、5) 1～4個のR<sup>10</sup> (ただし、=Oを除く) で置換されていてもよい式X【化10】



X

(式中、xは0～5の整数を表し、R<sup>12</sup>は、水素、C1～8アルキル基、-C(O)R<sup>d</sup>、-C(O)OR<sup>d</sup>、-C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す(R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>及びR<sup>f</sup>は、請求項1と同じ定義)、6) 1～4個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよい式XI

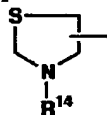
【化11】



XI

(式中、yは0～5の整数を表し、R<sup>13</sup>は、水素、C1～8アルキル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す)、8) 1～4個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよい式XII

【化12】



XII

(式中、R<sup>14</sup>は、R<sup>12</sup>と同じ定義)で表され、上記において、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、置換基群D及び置換基群Fは、それぞれ請求項1と同じ定義である、請求項4記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項6】 前記式I中、Aが-C(O)-である請求項1ないし5のいずれか1項に記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項7】 前記式I中、Aが結合であり、R<sup>4</sup>が、式III (式中、R<sup>9</sup>は請求項1と同じ定義)である請求項

8

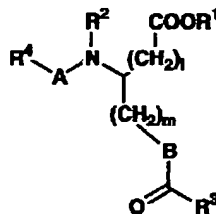
1ないし3のいずれか1項に記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項8】 前記式I中、Bがイミノ基である請求項1ないし7のいずれか1項に記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項9】 前記式I中、R<sup>1</sup>が水素、C1～8アルキル基もしくはベンジル基である請求項1ないし8のいずれか1項に記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項10】 式I'で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

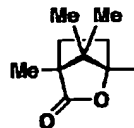
【化13】



I'

【式中、l及びmは、それぞれ独立に0～2の整数を表し、Aは、-C(O)-又は結合を表し、Bは、メチレン基又はイミノ基を表し、R<sup>1</sup>は、水素又はエステル残基を表し、R<sup>2</sup>は、水素又はC1～6直鎖アルキル基を表し、R<sup>3</sup>は、1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1～8アルキル基(置換基群Cは、ハロゲン、C1～8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、0～2個のハロゲンで置換されたフェノキシ基、又は0～2個のハロゲンで置換されたベンジロキシ基を表す)、2) Cy<sup>1</sup>、3) Cy<sup>2</sup>-C1～8アルキル基、4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、又は5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NHC(O)R<sup>7</sup>を表し(j及びkは、それぞれ、0～4の整数を表す)、R<sup>4</sup>は1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1～8アルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2～8アルケニル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2～8アルキニル基、4) Cy<sup>6</sup>、5) Cy<sup>4</sup>-C1～8アルキル基、6) Cy<sup>4</sup>-C2～8アルケニル基、7) Cy<sup>4</sup>-C2～8アルキニル基、8) アダマンチル基、9) ジフェニルメチル基、10) 式II、

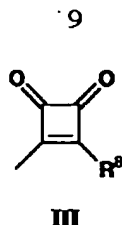
【化14】



II

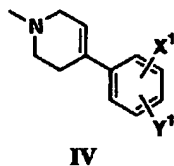
又は11) 式III

## 【化15】



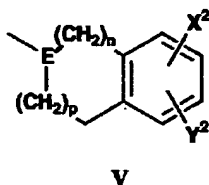
を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ はそれぞれ独立して、1) 水素、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているC1~8アルキル基、3)  $Cy^5$ 又は4)  $Cy^5$ -C1~8アルキル基を表し、 $R^7$ は、1) C1~8アルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、4) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、5) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し(置換基群Dは、ハロゲン、C1~8アルキル基、C1~8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基及びニトロ基を表す)、 $R^8$ は、1) 水素、2) C1~8アルコキシ基又は3)  $-NR^aR^b$  ( $R^a$ 、 $R^b$ は、それぞれ独立して、水素あるいはC1~8アルキルを表す)を表し、 $Cy^1$ は、1) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリアル基、6) 式IV

## 【化16】



(式中、 $X^1$ 及び $Y^1$ は、独立して、水素又は置換基群Dを表す)、7) 式V

## 【化17】



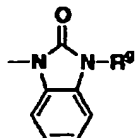
## 10

(式中、 $n$ 及び $p$ は、それぞれ独立に0~2の整数を表し、 $E$ は、メチン基もしくは窒素原子を表し、 $X^2$ 及び $Y^2$ は、それぞれ $X^1$ 、 $Y^1$ の定義と同じ)を表し、 $Cy^2$ は、1) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の $R^9$ (ただし、=Oを除く)で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリアル基を表し、 $Cy^4$ 、 $Cy^5$ は、それぞれ独立して、1) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリアル基、6) 式V(式中、 $n$ 及び $p$ は、それぞれ独立に0~2の整数を表し、 $E$ は、メチン基を表し、 $X^2$ 及び $Y^2$ は、それぞれ $X^1$ 、 $Y^1$ の定義と同じ)を表し、 $Cy^6$ は、1) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の $R^{10}$ で置換されていてもよく、0~2個の酸素原子、0~2個の硫黄原子と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない)、3) 式IV(式中、 $X^1$ 及び $Y^1$ は、独立して、水素又は置換基群Dを表す)4) 式V(式中、 $n$ 及び $p$ は、それぞれ独立に0~2の整数を表し、 $E$ は、メチン基を表し、 $X^2$ 及び $Y^2$ は、それぞれ $X^1$ 、 $Y^1$ の定義と同じ)を表し、 $R^9$ は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルケニル基、5) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルキニル基、6)  $-OR^c$ 、7)  $-SR^c$ 、8) シアノ基、9) ニトロ基、10)  $=O$ 、11)  $-SO_2R^d$ 、12)  $-SO_2NR^eR^f$ 、13)  $-C(O)R^d$ 、14)  $-C(O)OR^d$ 、15)  $-C(O)NR^eR^f$ 、16)  $-NR^eR^f$ 、17)  $-NR^eC(O)R^d$ 、18)  $-NR^eSO_2R^d$ 、19) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、21) 無置換も

## 11

くは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、22) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、23) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、24) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、又は25) 式VI

【化18】



VI

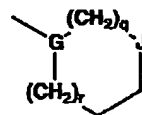
を表し(置換基群Fは、置換基群D、C1~8アルキルチオ基、C1~8アルキルアミノ基、C1~8アルキルアシル基、C1~8アルキルアシルアミノ基及びテトラゾリル基を表す)、R<sup>10</sup>は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルケニル基、5) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルキニル基、6) -OR<sup>c</sup>、7) -SR<sup>c</sup>、8) シアノ基、9) ニトロ基、10) =O、11) -C(O)R<sup>d</sup>、12) -C(O)OR<sup>d</sup>、13) -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、14) -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、15) -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>、16) -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、17) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、18) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、19) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、21) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、22) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、23) 式VIを表し、R<sup>c</sup>は、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) トリフルオロメチル基、4) フェニル基、5) ベンジル基を表し、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>及びR<sup>f</sup>は、それぞれ独立して、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) C3~8シクロアルキル基、4) C3~8シクロアルキル-C1~8アルキル基、5) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、6) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、7) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、8) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の

## 12

置換基で置換されたフェネチル基、9) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたスチリル基、又は10) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し、R<sup>e</sup>は、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は4) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す。]

- 10 【請求項11】 式I' 中、R<sup>3</sup>が、1) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいフェニル基、3) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいナフチル基、4) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、5) 式IV(式中、X<sup>1</sup>及びY<sup>1</sup>は、請求項10と同じ定義)、6) 式V(式中、n、p、E、X<sup>2</sup>及びY<sup>2</sup>は、請求項10と同じ定義)、7) Cy<sup>2</sup>-C1~8アルキル基、8) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NHC(O)R<sup>7</sup>、10) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよい式VII

【化19】

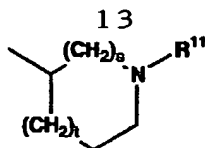


VII

- 30 (式中、q及びrは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Gは、メチン基又は窒素原子を表し、Jは、メチレン基、イミノ基もしくは酸素原子を表し、Gがメチン基のとき、Jはメチレン基ではない)で表され、上記において、k、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup>及びCy<sup>2</sup>は、それぞれ請求項10と同じ定義である請求項10記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

- 40 【請求項12】 式I' 中、R<sup>3</sup>が、1) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいフェニル基、3) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいナフチル基、4) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、5) 式IV(式中、X<sup>1</sup>及びY<sup>1</sup>は、請求項2と同じ定義)、6) 式V(式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、窒素原子を表し、X<sup>2</sup>及びY<sup>2</sup>は、それぞれX<sup>1</sup>、Y<sup>1</sup>と同じ定義)、7) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、8) -CH<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>7</sup>、9) 式VIII

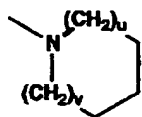
【化20】



VIII

(式中、s及びtはそれぞれ独立に0～2の整数を表し、R<sup>11</sup>は、水素、C1～8アルキル、-C(O)R<sup>d</sup>、-C(O)OR<sup>d</sup>、C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>もしくは-SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>を表す(R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>及びR<sup>f</sup>は請求項10と同じ定義)、9) 1～5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよい式IX

【化21】



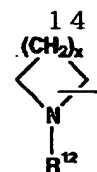
IX

(式中、u及びvはそれぞれ独立に0～2の整数を表す)で表され、上記において、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>9</sup>は、それぞれ請求項10と同じ定義である請求項11記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項13】 式I'中、Aが、-C(O)-であり、R<sup>4</sup>が、1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1～8アルキル基、2) 1～5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、3) 1～5個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよく、0～2個の酸素原子、0～2個の硫黄原子と、1～4個の窒素原子を含む3～8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない)、4) C3～8シクロアルキル-C1～8アルキル基、5) 1～5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいベンジル基、6) 1～5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいフェネチル基、7) アダマンチル基、8) 式IIで表され、上記において、置換基群C、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、それぞれ請求項10と同じ定義である、請求項10ないし12のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項14】 式I'中、Aが、-C(O)-であり、R<sup>4</sup>が、1) 1～5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、2) C3～8シクロアルキル-C1～8アルキル基、3) 1～4個のR<sup>10</sup>(ただし、=Oを除く)で置換されていてもよい式X

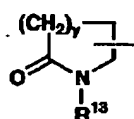
【化22】



X

(式中、xは0～5の整数を表し、R<sup>12</sup>は、水素、C1～8アルキル基、-C(O)R<sup>d</sup>、-C(O)OR<sup>d</sup>、-C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す(R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>及びR<sup>f</sup>は、それぞれ請求項10と同じ定義)、4) 1～4個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよい式XI

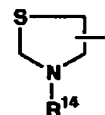
【化23】



XI

(式中、yは0～5の整数を表し、R<sup>13</sup>は、水素、C1～8アルキル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す)、5) 1～4個のR<sup>10</sup>で置換されていてもよい式XII

【化24】



XII

(式中、R<sup>14</sup>は、R<sup>12</sup>と同じ定義)で表され、上記において、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及び置換基群Fは、それぞれ請求項10と同じ定義である、請求項13記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項15】 式I'中、Aが結合であり、R<sup>4</sup>が、式III(式中、R<sup>8</sup>は請求項10と同じ定義)である、請求項10ないし12のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項16】 式I'中、Bがイミノ基である請求項10ないし15のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項17】 式I'中、R<sup>1</sup>が水素、C1～8アルキル基もしくはベンジル基である、請求項10ないし16のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

50 【請求項18】 請求項10ないし17のいずれか1項



に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項19】 請求項10ないし17のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする接着分子インテグリン $\alpha 4$ 阻害剤。

【請求項20】 請求項10ないし17のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する炎症性疾患治療薬。

【請求項21】 炎症性疾患がアレルギー性疾患又は自己免疫疾患である請求項20記載の炎症性疾患治療薬。

【請求項22】 前記アレルギー性疾患が喘息、鼻炎又は皮膚炎である請求項21記載の炎症性疾患治療薬。

【請求項23】 前記自己免疫疾患が多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、関節炎又は腎炎である請求項21記載の炎症性疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規アミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩、及びこれを含んでなる接着分子インテグリン $\alpha 4$ 阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】接着分子は、細胞と細胞、及び細胞と細胞間基質の接着に関与し、細胞の移動や細胞の活性化などに関与している。接着分子には、インテグリンファミリーやイムノグロブリンスーパーファミリーなど多数のファミリーが存在する。インテグリンファミリーは、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球などの白血球上に発現している接着分子であり、 $\alpha$ 鎖、 $\beta$ 鎖が非共有結合したヘテロダイマー構造を有しており、 $\beta$ 鎖の分子種によりいくつかのサブファミリーに分類される (Cell, 76, 301 (1994))。これまでに $\alpha$ 鎖が16種、 $\beta$ 鎖が8種同定されており、これらの組み合わせからなる23種のインテグリンが同定されている。このうち、インテグリン $\alpha 4$ は、 $\beta 1$ あるいは $\beta 7$ と会合し、インテグリン $\alpha 4 \beta 1$ 又はインテグリン $\alpha 4 \beta 7$ の2つの複合体を形成して機能することが知られている。

【0003】このうち、インテグリン $\alpha 4 \beta 1$ は、VLA-4 (very late antigen-4)、あるいはCD49d/CD29とも呼ばれ、リンパ球、単球、好酸球及びマスト細胞上に発現している (Ann. Rev. Immunol., 8, 365 (1990))。インテグリン $\alpha 4 \beta 1$ のリガンドとしては、血管内皮細胞上に存在しているVCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) と細胞外マトリックスのフィブロネクチンのタイプIII connective segmentのCS-1領域の2つが知られている (Immunol. Today, 14, 506 (1993); Cell, 60, 577 (1990))。白血球上のインテグリン $\alpha 4 \beta 1$ は、これらのリガンドと相互作用し、細胞接着や血管外への遊走・浸潤、分化、増殖などの細胞機能に関与することが知られている (Springer Semin Immunopathol., 16, 379 (1995))。一方、インテグリン $\alpha 4 \beta 7$ は、LPAM-1 (lym

phocyte Peyer's patch HEV adhesion molecule-1) ともよばれ、白血球とくにT細胞やB細胞などのリンパ球上に発現し、パイエル板など、主に腸管リンパ組織でのリンパ球の接着に関与している (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 1924 (1992))。インテグリン $\alpha 4 \beta 7$ の特異的リガンドとしては、MAdCAM-1 (Mucosal Addressing Cell Adhesion Molecule1) が知られている (Adv. Immunol., 72, 325 (1999))。MAdCAM-1は、腸間膜リンパ節内の高内皮小静脈や消化基底膜上に発現しているため、インテグリン $\alpha 4 \beta 7$ とMAdCAM-1の相互作用はとりわけ腸粘膜への白血球の移動、浸潤に関与することが知られている (Am. J. Pathol., 151, 97 (1997))。加えてインテグリン $\alpha 4 \beta 7$ は、インテグリン $\alpha 4 \beta 1$ と同様、VCAM-1とフィブロネクチンのCS-1をリガンドとすることもまた知られている (J. Immunol., 151, 2471 (1993))。

【0004】インテグリン $\alpha 4$ とリガンドの相互作用が、炎症・免疫反応で重要な役割を果たしていることは、機能阻害活性をもつ抗インテグリン $\alpha 4$ モノクローナル抗体を用いた研究から示唆されている (Ciba Foundation Symposium, 189, 79 (1995))。その例としては、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Nature, 356, 63 (1992))、大腸炎 (J. Clin. Invest., 92, 372 (1993))、接触性過敏反応及び遅延型過敏反応 (J. Immunol., 150, 1172 (1993); Eur. J. Immunol., 23, 682 (1993))、関節炎 (J. Clin. Invest., 89, 1445 (1992))、移植片対宿主病 (J. Immunol., 153, 5810 (1994))、喘息 (J. Exp. Med., 180, 795 (1994))、腎炎 (J. Clin. Invest., 91, 577 (1993))、免疫複合体誘発肺組織傷害 (J. Immunol., 150, 2401 (1993)) などの動物モデルを用いた検討が挙げられる。これらの例では、インテグリン $\alpha 4$ を阻害することが、炎症・免疫反応の予防、治療に有効であることが示されている。

【0005】CS-1領域のインテグリン $\alpha 4 \beta 1$ に対する結合部位のアミノ酸配列は、ロイシン(Leu)-アスパラギン酸(Asp)-バリン(Val)のアミノ酸3残基(LDV)であることが報告されている (J. Cell. Biol., 124, 601 (1994))。CS-1ペプチドあるいはLDVの誘導体は、上述の抗体同様にインテグリン $\alpha 4$ とリガンドの結合を阻害し、喘息や関節炎モデルに対して有効であることが報告されている (J. Clin. Invest., 94, 655 (1994); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 9072 (1991))。またVCAM-1のインテグリン $\alpha 4$ に対する結合部位のアミノ酸配列は、ドメイン1とドメイン4に存在し、そのうちCDループ上のアミノ酸配列であるグルタミン(Gln)-イソロイシン(Ile)-アスパラギン酸(Asp)-セリン(Ser)-プロリン(Pro)が重要であることがVCAM-1のミューテーションの結果から明らかにされている (J. Cell Biol., 125, 1395 (1994); J. Cell Biol., 124, 601 (1994); J. Cell Biol., 125, 215 (1994); J. Cell Science, 107, 2127 (1994))。また、J.H.WANGらにより、グルタミン-イソロイ

シン-アスパラギン酸-セリン-プロリンを基本ペプチドとし、インテグリン $\alpha 4 \beta 1$ 接着阻害活性を有する環状ペプチドCys\*GlnIleAspSerProCys\* (Cys\*は、ジスルフィド結合を示す)が報告されている(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 5714 (1995))。しかし、一般的にペプチドミメティックスは生体内で不安定であることが知られており、非ペプチド性の低分子インテグリン $\alpha 4$ 阻害化合物が望まれる。さらに、インテグリン $\alpha 4 \beta 7$ のリガンドであるMadCAM-1のアミノ酸配列にはLDV類似配列が含まれており(J. Cell Sci., 107, 2127 (1994))、インテグリン $\alpha 4 \beta 1$ 阻害効果を示すLDVペプチド誘導体がインテグリン $\alpha 4 \beta 7$ とリガンドの結合も阻害することが報告されている(J. Immunol., 158, 1710 (1997))。この事実は、インテグリン $\alpha 4 \beta 1$ 又はインテグリン $\alpha 4 \beta 7$ とリガンドの相互作用をとともに阻害するペプチドもしくは低分子化合物がインテグリン $\alpha 4$ 阻害剤と成り得ることを示唆している。

【0006】インテグリン $\alpha 4$ 阻害活性を示す低分子化合物については、複数の報告例がある。例えば、フェニルアラニン誘導体(W001/47868, W001/68586, W001/12183, W001/54690, W001/14328, 特開2001-89368)、チアゾリン誘導体(特開2001-2665)、アゼピン誘導体(W001/55121)、イミダゾリン誘導体(特開平11-158157)などが挙げられる。しかし、これら低分子化合物は臨床的な有効性が確認されておらず、新たなインテグリン $\alpha 4$ 阻害化合物が望まれている。また、これら低分子化合物は、本発明記載の化合物とは構造が異なる。

【0007】一方、本発明化合物の一部は、W000/21920号公報に包含されているが、当該公報には接着分子Mac-1及びLFA-1に対する阻害活性が開示されているにすぎず、インテグリン $\alpha 4$ 阻害活性の有無については何ら開示されていない。

【0008】

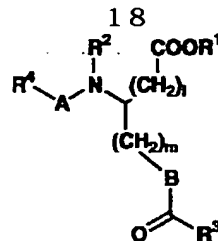
【発明が解決しようとする課題】現在知られているインテグリン $\alpha 4$ 阻害化合物は、臨床的な有効性が確認されておらず、現在もなお、生体内での安定性と薬効に優れた新たな骨格を有するインテグリン $\alpha 4$ 阻害化合物が要望されている。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意検討した結果、特定のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩が、インテグリン $\alpha 4$ を介する細胞接着を阻害する活性を有することを発見し、本発明を完成するに至った。

【0010】すなわち、本発明は、式I

【化25】

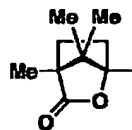


I

(式中、1及びmはそれぞれ独立に0~2の整数を表し、Aは、-C(0)-、-S(0)<sub>2</sub>-又は結合を表し、Bは、メチレン基又はイミノ基を表し、R<sup>1</sup>は、水素又はエステル残基を表し、R<sup>2</sup>は、水素又はC1~6直鎖アルキル基を表し、R<sup>3</sup>は、1)無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されていてもよいC1~8アルキル基(置換基群Cは、ハロゲン、C1~8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、0~2個のハロゲンで置換されたフェノキシ基、又は0~2個のハロゲンで置換されたベンジルオキシ基を表す)、2)Cy<sup>1</sup>、3)Cy<sup>2</sup>-C1~8アルキル基、4)-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>又は5)-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NHC(O)R<sup>7</sup>を表し(j及びkは、それぞれ、0~4の整数を表す)、R<sup>4</sup>は、1)無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されていてもよいC1~8アルキル基、2)無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されていてもよいC2~8アルケニル基、3)無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されていてもよいC2~8アルキニル基、4)Cy<sup>3</sup>、5)Cy<sup>4</sup>-C1~8アルキル基、6)Cy<sup>4</sup>-C2~8アルケニル基、7)Cy<sup>4</sup>-C2~8アルキニル基、8)アダマンチル基、9)ジフェニルメチル基、10)式II、又は

【0011】

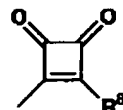
【化26】



II

【0012】11)式III

【化27】



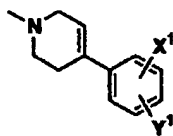
III

を表し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、1)水素、2)無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているC1~8アルキル基、3)Cy<sup>5</sup>又は

4)  $Cy^5-C1\sim 8$ アルキル基を表し、 $R^7$ は、1)  $C1\sim 8$ アルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、4) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、又は5) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し(置換基群Dは、ハロゲン、 $C1\sim 8$ アルキル基、 $C1\sim 8$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基及びニトロ基を表す)、 $R^8$ は、1) 水素、2)  $C1\sim 8$ アルコキシ基又は3)  $-NR^aR^b$  ( $R^a$ 、 $R^b$ は、それぞれ独立して、水素あるいは $C1\sim 8$ アルキルを表す)を表し、 $Cy^1$ は、1)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよい $C3\sim 8$ シクロアルキル基、2)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた $1\sim 4$ 個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む $3\sim 8$ 員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、4)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、5)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた $1\sim 4$ 個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む $5\sim 8$ 員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式IV

[0013]

[化28]

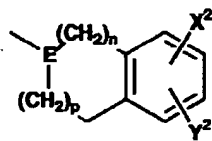


IV

(式中、 $X^1$ 及び $Y^1$ は、独立して、水素又は置換基群Dを表す)、7) 式V

[0014]

[化29]



V

(式中、 $n$ 及び $p$ は、それぞれ独立に $0\sim 2$ の整数を表し、 $E$ は、メチン基( $-CH<$ )もしくは窒素原子を表し、 $X^2$ 及び $Y^2$ は、それぞれ $X^1$ 、 $Y^1$ の定義と同じ)、8) 1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン基を表し、 $Cy^2$ は、1)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよい $C3\sim 8$ シクロアルキル基、2)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ (ただし、 $=O$ を除く)で置換されていてもよく、独立に選ばれた $1\sim 4$ 個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む

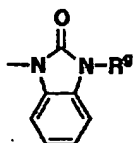
3)  $1\sim 8$ 員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、4)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、5)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、6)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた $1\sim 4$ 個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む $5\sim 8$ 員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基を表し、 $Cy^3$ は、1)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよい $C3\sim 8$ シクロアルキル基、2)  $1\sim 5$ 個の $R^{10}$ で置換されていてもよく、 $0\sim 2$ 個の酸素原子、 $0\sim 2$ 個の硫黄原子と、 $1\sim 4$ 個の窒素原子を含む $3\sim 8$ 員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない)、3)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、4)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、5)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよく、 $1\sim 4$ 個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む $5\sim 8$ 員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式IV(式中、 $X^1$ 及び $Y^1$ は、独立して、水素又は置換基群Dを表す)、7) 式V(式中、 $n$ 及び $p$ は、それぞれ独立に $0\sim 2$ の整数を表し、 $E$ は、メチン基を表し、 $X^2$ 及び $Y^2$ は、それぞれ $X^1$ 、 $Y^1$ の定義と同じ)を表し、 $Cy^4$ 、 $Cy^5$ は、それぞれ独立に、1)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよい $C3\sim 8$ シクロアルキル基、2)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた $1\sim 4$ 個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む $3\sim 8$ 員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、4)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、5)  $1\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた $1\sim 4$ 個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む $5\sim 8$ 員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式V(式中、 $n$ 及び $p$ は、それぞれ独立に $0\sim 2$ の整数を表し、 $E$ は、メチン基を表し、 $X^2$ 及び $Y^2$ は、それぞれ $X^1$ 、 $Y^1$ の定義と同じ)を表し、 $R^9$ は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換された $C1\sim 8$ アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換された $C2\sim 8$ アルケニル基、5) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換された $C2\sim 8$ アルキニル基、6)  $-OR^c$ 、7)  $-SR^c$ 、8) シアノ基、9) ニトロ基、10)  $=O$ 、11)  $-SO_2R^d$ 、12)  $-SO_2NR^eR^f$ 、13)  $-C(O)R^d$ 、14)  $-C(O)OR^d$ 、15)  $-C(O)NR^eR^f$ 、16)  $-NR^eR^f$ 、17)  $-NR^eC(O)R^d$ 、18)  $-NR^eSO_2R^d$ 、19)  $=N-OH$ 、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、21) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、22) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、23) 無置換もしくは置換

21

基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、24) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、25) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、又は26) 式VI

【0015】

【化30】



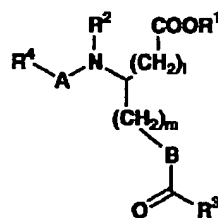
VI

を表し(置換基群Fは、置換基群D、C1~8アルキルチオ基、C1~8アルキルアミノ基、C1~8アルキルアシル基、C1~8アルキルアシルアミノ基及びテトラゾリル基(例えば、5-テトラゾリル基、1-テトラゾリル基)を表す)、R<sup>10</sup>は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルケニル基、5) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルキニル基、6) -OR<sup>c</sup>、7) -SR<sup>c</sup>、8) シアノ基、9) ニトロ基、10) =O、11) -C(O)R<sup>d</sup>、12) -C(O)OR<sup>d</sup>、13) -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、14) -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、15) -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>、16) -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、17) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、18) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、19) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、21) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、22) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、23) 式VIを表し、R<sup>c</sup>は、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) トリフルオロメチル基、4) フェニル基、5) ベンジル基を表し、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>及びR<sup>f</sup>は、それぞれ独立して、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) C3~8シクロアルキル基、4) C3~8シクロアルキル-C1~8アルキル基、5) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、6) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、7) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、8) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、9) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたスチリル基、又は10) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し、R<sup>g</sup>は、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は4) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す。]で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する接着分子インテグリンα4阻害剤を提供する。

換されたフェネチル基、9) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたスチリル基、又は10) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し、R<sup>g</sup>は、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は4) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す。]で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する接着分子インテグリンα4阻害剤を提供する。

【0016】また、本発明は式I'

【化31】

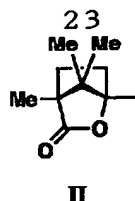


I'

(式中、l及びmは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Aは、-C(=O)-又は結合を表し、Bは、メチレン基又はイミノ基を表し、R<sup>1</sup>は、1) 水素、2) エステル残基を表し、R<sup>2</sup>は、水素又はC1~6直鎖アルキル基を表し、R<sup>3</sup>は、1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基(置換基群Cは、ハロゲン、C1~8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、0~2個のハロゲンで置換されたフェノキシ基、又は0~2個のハロゲンで置換されたベンジロキシ基を表す)、2) Cy<sup>1</sup>、3) Cy<sup>2</sup>-C1~8アルキル基、4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>又は5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NHC(O)R<sup>7</sup>を表し(j及びkは、それぞれ、0~4の整数を表す)、R<sup>4</sup>は、1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルケニル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルキニル基、4) Cy<sup>6</sup>、5) Cy<sup>4</sup>-C1~8アルキル基、6) Cy<sup>4</sup>-C2~8アルケニル基、7) Cy<sup>4</sup>-C2~8アルキニル基、8) アグマンチル基、9) ジフェニルメチル基、10) 式II、又は

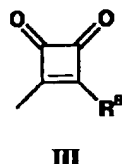
【0017】

【化32】



【0018】11) 式III

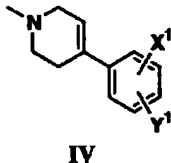
【化33】



を表し、 $R^5$ ,  $R^6$ はそれぞれ独立して、1) 水素、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているC1~8アルキル基、3)  $Cy^5$ 又は4)  $Cy^5$ -C1~8アルキル基を表し、 $R^7$ は、1) C1~8アルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、4) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、5) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し(置換基群Dは、ハロゲン、C1~8アルキル基、C1~8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基及びニトロ基を表す)、 $R^8$ は、1) 水素、2) C1~8アルコキシ基又は3) -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> ( $R^a$ ,  $R^b$ は、それぞれ独立して、水素あるいはC1~8アルキルを表す)を表し、 $Cy^1$ は、1) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式IV

【0019】

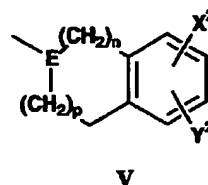
【化34】

(式中、 $X^1$ 及び $Y^1$ は、独立して、水素又は置換基群D

を表す)、7) 式V

【0020】

【化35】

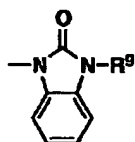


- 10 (式中、 $n$ 及び $p$ は、それぞれ独立に0~2の整数を表し、 $E$ は、メチン基もしくは窒素原子を表し、 $X^2$ 及び $Y^2$ は、それぞれ $X^1$ ,  $Y^1$ の定義と同じ)を表し、 $Cy^2$ は、1) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の $R^9$ (ただし、=Oを除く)で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基を表し、 $Cy^4$ ,  $Cy^5$ は、それぞれ独立して、1) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式V(式中、 $n$ 及び $p$ は、それぞれ独立に0~2の整数を表し、 $E$ は、メチン基を表し、 $X^2$ 及び $Y^2$ は、それぞれ $X^1$ ,  $Y^1$ の定義と同じ)を表し、 $Cy^6$ は、1) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の $R^{10}$ で置換されていてもよく、0~2個の酸素原子、0~2個の硫黄原子と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない)、3) 式IV(式中、 $X^1$ 及び $Y^1$ は、独立して、水素又は置換基群Dを表す)4) 式V(式中、 $n$ 及び $p$ は、それぞれ独立に0~2の整数を表し、 $E$ は、メチン基を表し、 $X^2$ 及び $Y^2$ は、それぞれ $X^1$ ,  $Y^1$ の定義と同じ)を表し、 $R^9$ は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルケニル基、5) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換さ

れたC2~8アルキル基、6) -OR<sup>c</sup>、7) -SR<sup>c</sup>、8) シアノ基、9) ニトロ基、10) =O、11) -SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、12) -SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、13) -C(O)R<sup>d</sup>、14) -C(O)OR<sup>d</sup>、15) -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、16) -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、17) -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>、18) -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、19) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、21) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、22) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、23) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、24) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、又は25) 式VI

【0021】

【化36】



VI

を表し(置換基群Fは、置換基群D、C1~8アルキルチオ基、C1~8アルキルアミノ基、C1~8アルキルアシル基、C1~8アルキルアシルアミノ基及びテトラゾリル基(例えば、5-テトラゾリル基、1-テトラゾリル基)を表す)、R<sup>10</sup>は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルケニル基、5) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルキル基、6) -OR<sup>c</sup>、7) -SR<sup>c</sup>、8) シアノ基、9) ニトロ基、10) =O、11) -C(O)R<sup>d</sup>、12) -C(O)OR<sup>d</sup>、13) -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、14) -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、15) -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>、16) -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、17) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、18) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、19) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、21) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、22) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、23) 式VI

を表し、R<sup>c</sup>は、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) トリフルオロメチル基、4) フェニル基、5) ベンジル基を表し、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>及びR<sup>f</sup>は、それぞれ独立して、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) C3~8シクロアルキル基、4) C3~8シクロアルキル-C1~8アルキル基、5) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、6) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、7) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、8) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェネチル基、9) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたスチリル基、又は10) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し、R<sup>e</sup>は、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は4) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す。]で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0022】さらに本発明は、上記式I'で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩の医薬用途、特に炎症性疾患治療薬を提供する。

【0023】

【発明の実施の形態】上述のように、本発明は、一般式I'で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するインテグリンα4阻害剤である。また、本発明は、一般式I'で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩である。

【0024】一般式I及び一般式I'で表されるアミノ酸誘導体の各置換基について、説明する。

【0025】「C1~8アルキル」は、炭素数1~8の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、1-メチルエチル、1-メチルプロピル、1-エチルプロピル、2-メチルプロピル、1-メチルブチル、1-エチルブチル、2-メチルブチル、2-エチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1,1-ジメチルエチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1,1-ジメチルペンチル、1,2-ジメチルペンチル、1,3-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルペンチル、3,5-ジメチルヘキシル、3,6-ジメチルヘキシル、4,5-ジメチルヘキシル

などを表す。

【0026】「C1～6直鎖アルキル」は、炭素数1～6の直鎖状炭化水素鎖を意味し、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルを表す。

【0027】「C2～8アルケニル」は、二重結合を一つ以上有する炭素数2～8の直鎖もしくは分岐状不飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、1-ブテニル、1-ペンテニル、1-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチルビニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1,2-ジメチル-1-プロペニル、1-メチル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-1-ブテニルなどを表す。

【0028】「C2～8アルキニル」は、三重結合を一つ以上有する炭素数2～8の直鎖もしくは分岐状不飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、1-ペンチニル、1-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル、3-メチル-1-ブチニル、3,3-ジメチル-1-ブチニル、3-メチル-1-ペンチニル、4-メチル-1-ペンチニル、3,3-ジメチル-1-ペンチニル、3,4-ジメチル-1-ペンチニル、3,3,4-トリメチル-1-ペンチニルなどを表す。

【0029】「C1～8アルコキシ」基は、上記「C1～8アルキル」が酸素原子に結合した基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、1-メチルエトキシ1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1-エチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1-プロピルブトキシ、1-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、1-メチルヘキシルオキシ、2-メチルヘキシルオキシ、3-メチルヘキシルオキシ、4-メチルヘキシルオキシ、5-メチルヘキシルオキシ、1,1-ジメチルエトキシ、1,1-ジメチルプロポキシ、1,2-ジメチルプロポキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ、3,3-ジメチルブトキシなどを表す。

【0030】「C1～8アルキルチオ」基は、上記「C1～8アルキル」が硫黄原子に結合した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*n*-ブチルチオ、*n*-ペンチルチオ、*n*-ヘキシルチオ、*n*-ヘプチルチオ、*n*-オクチルチオ、1-メチルエチルチオ、1-メチルプロピルチオ、2-メチルプロピルチオ、1-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、3-メチルブチルチオ、1-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、4-メチルペンチルチオ、1-メチルヘキシルチオ、2-メチルヘキシルチオ、3-メチルヘキシルチオ、4-メチルヘキシルチオ、5-メチルヘキシルチオ、1-ジメチルエチルチオ、2,2-ジメチルプロピルチオ、3,5-ジメチルヘキシルチオ、3,6-ジメチルヘキシルチオ、4,5-ジメチルヘキシルチオなどを表す。

【0031】「C1～8アルキルアシル」基は、上記「C1～8アルキル」がカルボニル基に結合した基を意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、2-メチルプロパノイル、2-メチルブタノイル、2-メチルペンタノイル、2-メチルヘキサノイル、3-メチルブタノイル、3-メチルペンタノイル、3-メチルヘキサノイル、2,2-ジメチルプロパノイル、2,2-ジメチルブタノイル、2,3-ジメチルブタノイル、3,3-ジメチルブタノイル、2,2-ジメチルペンタノイル、2,3-ジメチルペンタノイル、2,4-ジメチルペンタノイル、3,4-ジメチルペンタノイルなどを表す。

【0032】「C1～8アルキルアシルアミノ」基は、前記「C1～8アルキルアシル」がアミノ基に結合した基を意味し、例えば、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ、ペンタノイルアミノ、ヘキサノイルアミノ、ヘプタノイルアミノ、オクタノイルアミノ、2-メチルプロパノイルアミノ、2-メチルブタノイルアミノ、2-メチルペンタノイルアミノ、2-メチルヘキサノイルアミノ、3-メチルブタノイルアミノ、3-メチルペンタノイルアミノ、3-メチルヘキサノイルアミノ、2,2-ジメチルプロパノイルアミノ、2,2-ジメチルブタノイルアミノ、2,3-ジメチルブタノイルアミノ、3,3-ジメチルブタノイルアミノ、2,2-ジメチルペンタノイルアミノ、2,3-ジメチルペンタノイルアミノ、2,4-ジメチルペンタノイルアミノ、3,4-ジメチルペンタノイルアミノなどを表す。

【0033】「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を表す。

【0034】「C3～8シクロアルキル」は、炭素数3～8の環状飽和炭化水素を意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを表す。

【0035】「独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の単環性あるいは二環性ヘテロ環」は、飽和あるいは不飽和度1であってもよく、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、オキセパン、オキソカン、オクタヒドロベンゾフラン、チラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、チエパン、チオカン、オクタヒドロベンゾチオフェン、アジリジン、アゼチジン、ジヒドロピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、オクタヒドロインドール、デカヒ

ドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ジオキサラン、ジチオラン、オキサチオラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、1,3-ジチアン、1,4-ジチアン、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、1,2-オキサジナン、1,3-オキサジナン、モルホリン、5,6-ジヒドロ[1,3]オキサジン、5,6-ジヒドロ[1,3]チアジン、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジンなどを表す。

【0036】「0～2個の酸素原子、0～2個の硫黄原子と、1～4個の窒素原子を含む3～8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環」は、飽和あるいは不飽和度1であってもよく、アジリジン、アゼチジン、ジヒドロピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、オクタヒドロインドール、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、1,2-オキサジナン、1,3-オキサジナン、モルホリン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロピリミジンなどを表す。

【0037】「独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の単環性あるいは二環性ヘテロアリアル」は、フラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾジオキサン、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[c]チオフェン、ピロール、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ピラゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、オキサゾール、イソオキサゾール、ベンゾオキサジン、チアゾール、イソチアゾール、ベンゾオキサチン、フラゾール、トリアゾール、テトラゾールなどを表す。

【0038】「C3～8シクロアルキル-C1～8アルキル」は、前記「C3～8シクロアルキル」基が、前記「C1～8アルキル」に結合した基を意味し、例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロプロピルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロブチルプロピル、シクロブチルブチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルプロピル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルブチル、シクロヘキサチルメチル、シクロオクタチルメチルなどを表す。

【0039】「エステル残基」とは、カルボン酸とエステルを形成する基を意味し、生体内で親化合物（元のカルボン酸化合物）に還元される可逆的なプロドラッグ誘導体を形成する基であってもよく、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) に記載される基である。

【0040】一般式Iで表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するインテグリン $\alpha$ 4阻害剤において、一般式Iで表される化合物の好ましい形態は次の通りである。

【0041】lは、0～2いずれの整数も好ましいが、より好ましいのは、0又は1であり、最も好ましいのは、0である。

【0042】mは、0～2いずれの整数も好ましいが、より好ましいのは、1又は2であり、最も好ましいのは、1である。

【0043】Aは、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、結合のいずれの基も好ましいが、より好ましくは、 $-C(O)-$ もしくは結合であり、さらに好ましくは $-C(O)-$ である。

【0044】Bは、メチレン基、イミノ基のいずれの原子も好ましいが、より好ましくは、イミノ基である。

【0045】R<sup>1</sup>として好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、ベンジル基、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-O-CO-O-(C1\sim8アルキル)$ 、 $-CH_2-O-CO-O-O-(シクロヘキシル)$ 、 $-CH_2-O-CO-(C1\sim8アルキル)$ 、 $-CH_2-O-CO-(シクロヘキシル)$ 、 $-CH(OR_3)-O-CO-O-(C1\sim8アルキル)$ 、 $-CH(OR_3)-O-CO-(シクロヘキシル)$ であり、より好ましくは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、ベンジル基であり、さらに好ましくは、水素、メチル基、エチル基、1-メチルエチル基、1,1-ジメチルエチル基、プロピル基、2-メチルプロピル基、ブチル基、フェニル基、ベンジル基である。

【0046】R<sup>2</sup>は、水素、C1～6直鎖アルキル基のいずれの基も好ましいが、より好ましくは、水素である。

【0047】R<sup>3</sup>は、以下の(1)～(10)から選択される基が好ましい。(1) 1～5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、(2) 1～5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいフェニル基、(3) 1～5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいナフチル基、(4) 1～5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリアル基、(5) 式IV、(6) 式V、(7)  $-NR^5R^6$ 、(8)  $-CH_2NHC(O)R^7$ 、(9) 式VIII、(10) 1～5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよい式IX。

【0048】上記(1)において、C3～8シクロアルキル基として好ましいのは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基である。また、その置換



基 $R^9$ として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル基、C1~8アルキル、 $-OR^c$ 、シアノ基、ニトロ基、 $=O$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-SO_2NR^eR^f$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eSO_2R^d$ 、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基であり、これらの場合、 $R^c$ として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基であり、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、C3~8シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基である。

【0049】上記(2)、(3)において、置換基 $R^9$ として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル基、C1~8アルキル、 $-OR^c$ 、シアノ基、ニトロ基、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eSO_2R^d$ 、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基であり、これらの場合、 $R^c$ として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基であり、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、C3~8シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基である。

【0050】上記(4)において、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基として好ましいのは、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピリジン、インドール、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ピラゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾールである。また、その置換基 $R^9$ として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル基、C1~8アルキル、 $-OR^c$ 、シアノ基、ニトロ基、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eSO_2R^d$ 、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基であり、これらの場合、 $R^c$ として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基であり、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、C3~8シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基である。

【0051】上記(5)において、式IV中の $X^1$ 及び $Y^1$ として好ましいのは、水素、ハロゲン、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0052】上記(6)において、式V中、 $n$ として好ましいのは、0又は1であり、 $p$ は0~2いずれの整数

も好ましく、 $E$ として好ましいのは、窒素原子であり、 $X^2$ 及び $Y^2$ として好ましいのは、水素、ハロゲン、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0053】上記(7)において、 $R^5$ 及び $R^6$ として好ましいのは、それぞれ独立して、水素、無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているC1~8アルキル基、C3~8シクロアルキル基、1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいベンジル基、1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェネチル基であり、これらの場合、C1~8アルキル基として好ましいのは、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基であり、置換基群Cの置換基として好ましいのは、ハロゲン、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基である。C3~8シクロアルキルとして好ましいのは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基として好ましいのは、ピロリジン、ピペリジンであり、その置換基 $R^9$ として好ましいのは、C1~8アルキル基、 $-SO_2R^d$ 、 $-SO_2NR^eR^f$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ であり、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。ベンジル基及びフェネチル基の置換基 $R^9$ として好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル基、メチル基、水酸基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基である。

【0054】上記(8)において、 $R^7$ として好ましいのは、C1~8アルキル基、フェニル基、置換基群Dの1~3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Dの1~3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Dの1~3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Dの

1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、これらの場合、置換基群Dとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0055】上記(9)において、式VIII中、s及びtは、0～2いずれの整数も好ましく、 $R^{11}$ として好ましいのは、水素、C1～8アルキル、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-SO_2R^d$ であり、より好ましいのは、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-SO_2R^d$ である。

この場合、 $R^d$ として好ましいのは、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、フェネチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェネチル基、スチリル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたスチリル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、 $R^e$ 及び $R^f$ として好ましいのは、水素、メチル、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、フェネチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェネチル基、スチリル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたスチリル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0056】上記(10)において、式IX中、u及びvは、それぞれ独立して0又は1が好ましい。また、置換基 $R^9$ として好ましいのは、C1～8アルキル、 $-OR^c$ 、シアノ基、 $=O$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eSO_2R^d$ 、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基、式VIである。この場合、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ として好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニ

ロ基である。また、式VI中、 $R^e$ として好ましいのは、水素、メチル基、エチル基、プロピル基、2-メチルプロピル基、ベンジル基である。

【0057】 $R^9$ は、以下の(1)～(9)から選択される基が好ましい。(1)1～5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、(2)1～5個の $R^{10}$ で置換されていてもよく、0～2個の酸素原子、0～2個の硫黄原子と、1～4個の窒素原子を含む3～8員の単環性あるいは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない)、(3)1～5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、(4)1～5個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、(5)1～5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の単環性あるいは二環性ヘテロアリール基、(6)C3～8シクロアルキル-C1～8アルキル基、(7)1～5個の $R^9$ で置換されていてもよいベンジル基、(8)1～5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェネチル基、(9)式III。

【0058】上記(1)において、C3～8シクロアルキル基として好ましいのは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。また、置換基 $R^9$ として好ましいのは、C1～8アルキル基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eSO_2R^d$ 、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基である。この場合、 $R^c$ として好ましいのは、水素、メチル基、トリフルオロメチル基であり、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ として好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0059】上記(2)において、独立に選ばれた0～2個の酸素原子もしくは硫黄原子と、1～4個の窒素原子を含む3～8員の単環性あるいは二環性ヘテロ環基として好ましいのは、アジリジン、アゼチジン、ジヒドロピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、オクタヒドロインドール、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ヘキサヒ

ドロピリミジン、ビペラジン、1,2-オキサジナン、1,3-オキサジナン、モルホリン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロピリミジンであり、さらに好ましくは、ジヒドロピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ビペリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ヘキサヒドロピリミジン、ビペラジンである。また、置換基 $R^{10}$ として好ましいのは、C1~8アルキル基、 $=O$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、フェニル基、ナフチル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基である。この場合、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0060】上記(3)、(4)、(7)及び(8)において、置換基 $R^9$ として好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル基、メチル基、 $-OR^c$ 、シアノ基、ニトロ基であり、これらの場合、 $R^c$ として好ましいのは、水素、メチル基、トリフルオロメチル基である。

【0061】上記(5)において、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基として好ましいのは、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ピロール、インドール、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ピラゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾールであり、さらに好ましいのは、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾールである。また、置換基 $R^9$ として好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル基、メチル基、 $-OR^c$ 、シアノ基、ニトロ基であり、これらの場合、 $R^c$ として好ましいのは、水素、メチル基、トリフルオロメチル基である。

【0062】上記(6)において、C3~8シクロアル

キル-C1~8アルキル基として好ましいのは、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルプロピル基、シクロペンチルプロピル基、シクロヘキシルプロピル基である。

【0063】上記(9)において、 $R^8$ として好ましいのは、水素、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、2-メチルプロポキシ基、ブトキシ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基などである。

【0064】また、一般式I'で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩において、一般式I'で表される化合物の好ましい形態は、次の通りである。

【0065】1は、0~2いずれの整数も好ましいが、より好ましいのは、0又は1であり、最も好ましいのは、0である。

【0066】mは、0~2いずれの整数も好ましいが、より好ましいのは、1又は2であり、最も好ましいのは、1である。

【0067】Aは、 $-C(O)-$ 、結合のいずれも好ましいが、より好ましいのは、 $-C(O)-$ である。

【0068】Bとして、メチレン基、イミノ基のいずれの原子も好ましいが、より好ましくは、イミノ基である。

【0069】 $R^1$ として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、フェニル、ベンジル基、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-O-CO-O-(C1~8アルキル)$ 、 $-CH_2-O-CO-O-(シクロヘキシル)$ 、 $-CH_2-O-CO-(C1~8アルキル)$ 、 $-CH_2-O-CO-(シクロヘキシル)$ 、 $-CH(CH_3)-O-CO-(C1~8アルキル)$ 、 $-CH(CH_3)-O-CO-(シクロヘキシル)$ であり、より好ましくは、水素、C1~8アルキル基、フェニル基、ベンジル基であり、さらに好ましくは、水素、メチル基、エチル基、1-メチルエチル基、1,1-ジメチルエチル基、プロピル基、2-メチルプロピル基、ブチル基、フェニル基、ベンジル基である。

【0070】 $R^2$ として、水素、C1~6直鎖アルキル基のいずれの基も好ましいが、より好ましくは、水素である。

【0071】 $R^3$ は、以下の(1)~(9)から選択される基が好ましい。

(1) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、(2) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェニル基、(3) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよいナフチル基、(4) 1~5個の $R^9$ で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性

もしくは二環性ヘテロアリール基、(5)式IV、(6)式V、(7)  $-NR^5R^6$ 、(8)  $-CH_2NHC(O)R^7$ 、(9)式VIII、(10) 1~5個の  $R^9$  で置換されていてもよい式IX。

【0072】上記(1)において、C3~8シクロアルキル基として好ましいのは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基である。また、その置換基  $R^9$  として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル基、C1~8アルキル、 $-OR^c$ 、シアノ基、ニトロ基、 $=O$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-SO_2NR^eR^f$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eSO_2R^d$ 、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基であり、これらの場合、 $R^c$  として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基であり、 $R^d$ 、 $R^e$  及び  $R^f$  として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、C3~8シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基である。

【0073】上記(2)、(3)において、置換基  $R^9$  として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル基、C1~8アルキル、 $-OR^c$ 、シアノ基、ニトロ基、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eSO_2R^d$ 、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基であり、これらの場合、 $R^c$  として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基であり、 $R^d$ 、 $R^e$  及び  $R^f$  として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、C3~8シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基である。

【0074】上記(4)において、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基として好ましいのは、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピリジン、インドール、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ピラゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾールである。また、その置換基  $R^9$  として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル基、C1~8アルキル、 $-OR^c$ 、シアノ基、ニトロ基、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eSO_2R^d$ 、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基であり、これらの場合、 $R^c$  として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基であり、 $R^d$ 、 $R^e$  及び  $R^f$  として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、C3~8シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェ

ネチル基、ナフチルメチル基である。

【0075】上記(5)において、式IV中の  $X^1$  及び  $Y^1$  として好ましいのは、水素、ハロゲン、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0076】上記(6)において、式V中、 $n$  として好ましいのは、0又は1であり、 $p$  は0~2いずれの整数も好ましく、 $E$  として好ましいのは、窒素原子であり、 $X^2$  及び  $Y^2$  として好ましいのは、水素、ハロゲン、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0077】上記(7)において、 $R^5$  及び  $R^6$  として好ましいのは、それぞれ独立して、水素、無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているC1~8アルキル基、C3~8シクロアルキル基、1~5個の  $R^9$  で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、1~5個の  $R^9$  で置換されていてもよいフェニル基、1~5個の  $R^9$  で置換されていてもよいベンジル基、1~5個の  $R^9$  で置換されていてもよいフェネチル基であり、これらの場合、C1~8アルキル基として好ましいのは、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基であり、置換基群Cの置換基として好ましいのは、ハロゲン、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基である。C3~8シクロアルキルとして好ましいのは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基として好ましいのは、ピロリジン、ヒペリジンであり、その置換基  $R^9$  として好ましいのは、C1~8アルキル基、 $-SO_2R^d$ 、 $-SO_2NR^eR^f$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$  であり、 $R^d$ 、 $R^e$  及び  $R^f$  として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。ベンジル基及びフェネチル基の置換基  $R^9$  として好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル基、メチル基、水酸基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基であ

る。

【0078】上記(8)において、 $R^7$ として好ましいのは、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Dの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Dの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Dの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Dの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、これらの場合、置換基群Dとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0079】上記(9)において、式VIII中、 $s$ 及び $t$ は、0～2いずれの整数も好ましく、 $R^{11}$ として好ましいのは、水素、C1～8アルキル、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-SO_2R^d$ であり、より好ましいのは、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-SO_2R^d$ である。

この場合、 $R^d$ として好ましいのは、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、フェネチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェネチル基、スチリル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたスチリル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、 $R^e$ 及び $R^f$ として好ましいのは、水素、メチル、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、フェネチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェネチル基、スチリル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたスチリル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0080】上記(10)において、式IX中、 $u$ 及び $v$ は、それぞれ独立して0又は1が好ましい。また、置換基 $R^9$ として好ましいのは、C1～8アルキル、 $-OR^c$ 、シアノ基、 $=O$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eSO_2R^d$ 、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基、式VIである。この場合、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ として好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で

置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。また、式VI中、 $R^e$ として好ましいのは、水素、メチル基、エチル基、プロピル基、2-メチルプロピル基、ベンジル基である。

【0081】 $R^d$ は、以下の(1)～(6)から選択される基が好ましい。

(1) 1～5個の $R^9$ で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、(2) 1～5個の $R^{10}$ で置換されていてもよく、0～2個の酸素原子、0～2個の硫黄原子と、1～4個の窒素原子を含む3～8員の単環性あるいは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない)、(3) C3～8シクロアルキル-C1～8アルキル基、(4) 1～5個の $R^9$ で置換されていてもよいベンジル基、(5) 1～5個の $R^9$ で置換されていてもよいフェネチル基、(6) 式III。

【0082】上記(1)において、C3～8シクロアルキル基として好ましいのは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。また、置換基 $R^9$ として好ましいのは、C1～8アルキル基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eSO_2R^d$ 、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基である。この場合、 $R^c$ として好ましいのは、水素、メチル基、トリフルオロメチル基であり、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ として好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0083】上記(2)において、独立に選ばれた0～2個の酸素原子もしくは硫黄原子と、1～4個の窒素原子を含む3～8員の単環性あるいは二環性ヘテロ環基として好ましいのは、アジリジン、アゼチジン、ジヒドロピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、オクタヒドロインドール、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒ

ドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、1,2-オキサジナン、1,3-オキサジナン、モルホリン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロピリミジンであり、さらに好ましくは、ジヒドロピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジンである。また、置換基 $R^{10}$ として好ましいのは、C1~8アルキル基、 $=O$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、フェニル基、ナフチル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基である。この場合、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ として好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0084】上記(3)において、C3~8シクロアル

キル-C1~8アルキル基として好ましいのは、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルプロピル基、シクロペンチルプロピル基、シクロヘキシルプロピル基である。

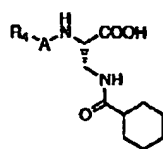
【0085】上記(4)及び(5)において、置換基 $R^9$ として好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル基、メチル基、 $-OR^c$ 、シアノ基、ニトロ基であり、これらの場合、 $R^c$ として好ましいのは、水素、メチル基、トリフルオロメチル基である。

【0086】上記(6)において、 $R^8$ として好ましいのは、水素、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、2-メチルプロポキシ基、ブトキシ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基などである。

【0087】本発明で用いる新規アミノ酸誘導体が1個又はそれ以上の不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ体、ジアステレオ異性体及び個々の光学異性体が存在し得るが、本発明はそれらすべてを用いることができる。本発明の化合物の具体例としては、以下の表1~表141に記載した化合物、それらの薬学的に許容される塩、及び実施例に記載した化合物が挙げられるが、本発明はそれらに限定されるものではない。

【0088】

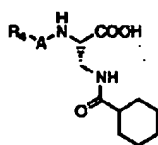
【表1】



$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0089】

\* \* 【表2】

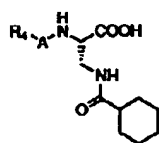


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0090】

\* \* 【表3】

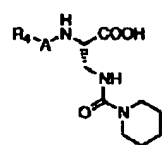




$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0091】

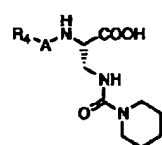
\* \* 【表4】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0092】

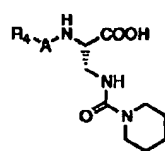
\* \* 【表5】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0093】

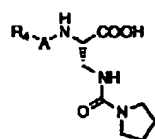
\* \* 【表6】


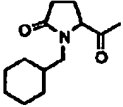
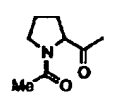
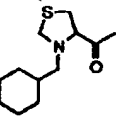


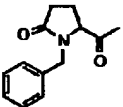
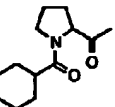
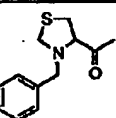



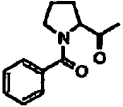
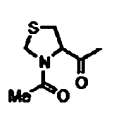



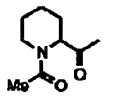
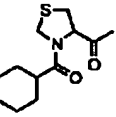


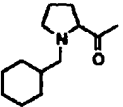

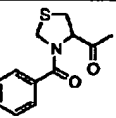
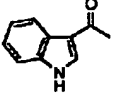

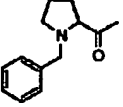





R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0094】

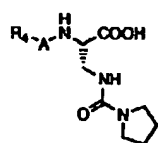
\* \* 【表7】



$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$
				
				
				
				
				
				

【0095】

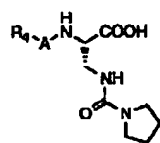
\* \* 【表8】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0096】

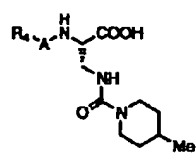
\* \* 【表9】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0097】

\* \* 【表10】

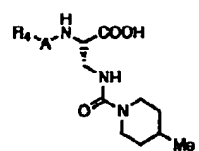


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0098】

\* \* 【表11】

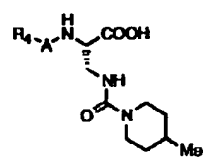




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0099】

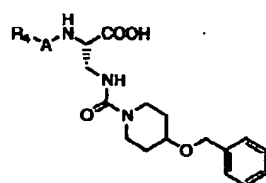
\* \* 【表12】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0100】

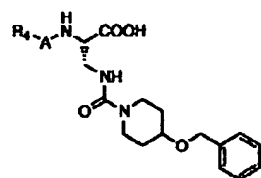
\* \* 【表13】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0101】

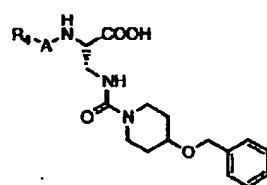
\* \* 【表14】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0102】

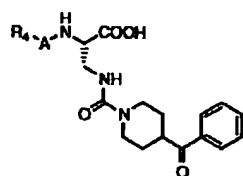
\* \* 【表15】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0103】

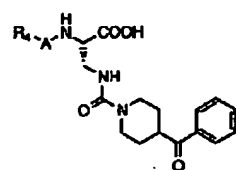
\* \* 【表16】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0104】

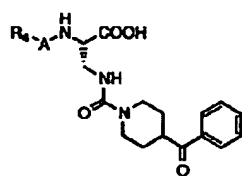
\* \* 【表17】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0105】

\* \* 【表18】

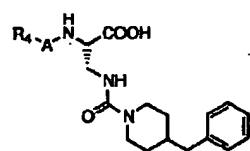


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0106】

\* \* 【表19】

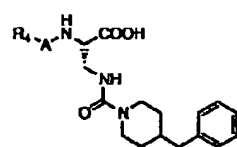




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0107】

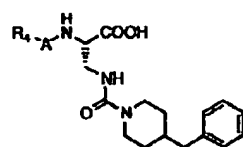
\* \* 【表20】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0108】

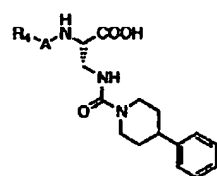
\* \* 【表21】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0109】

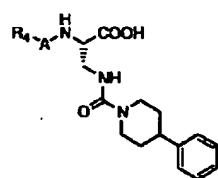
\* \* 【表22】



R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A

【0110】

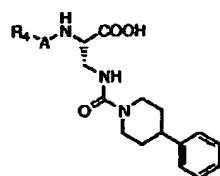
\* \* 【表23】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0111】

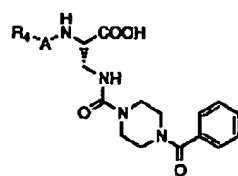
\* \* 【表24】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0112】

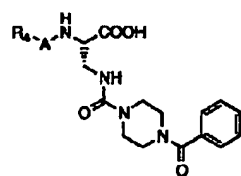
\* \* 【表25】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0113】

\* \* 【表26】

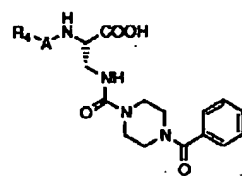


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0114】

\* \* 【表27】

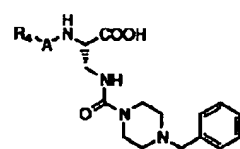




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0115】

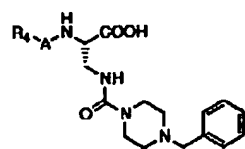
\* \* 【表28】



R <sub>A</sub> -A	R <sub>A</sub> -A	R <sub>A</sub> -A	R <sub>A</sub> -A	R <sub>A</sub> -A

【0116】

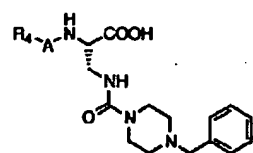
\* \* 【表29】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0117】

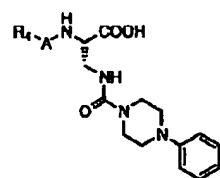
\* \* 【表30】



R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A

【0118】

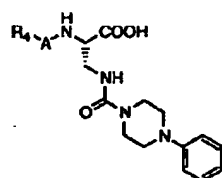
\* \* 【表31】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0119】

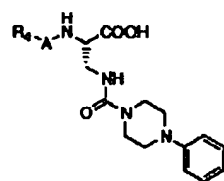
\* \* 【表32】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0120】

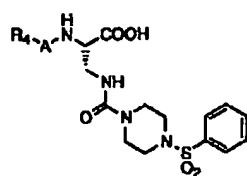
\* \* 【表33】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0121】

\* \* 【表34】

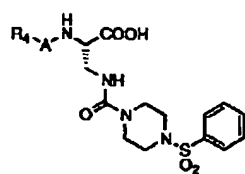


R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A

【0122】

\* \* 【表35】

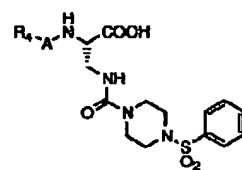




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0123】

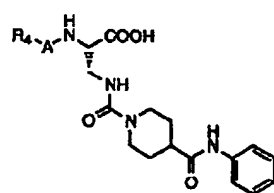
\* \* 【表36】



$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0124】

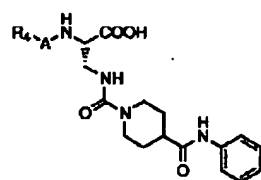
\* \* 【表37】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0125】

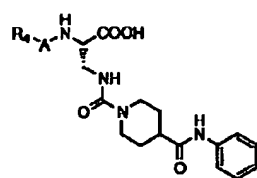
\* \* 【表38】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0126】

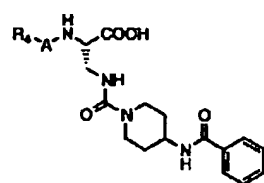
\* \* 【表39】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0127】

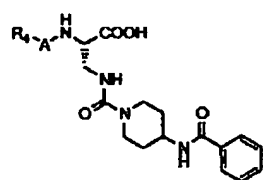
\* \* 【表40】



$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0128】

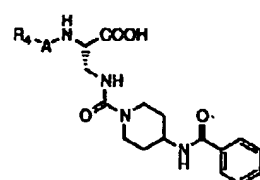
\* \* 【表41】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0129】

\* \* 【表42】

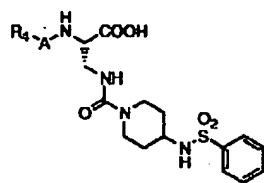


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0130】

\* \* 【表43】

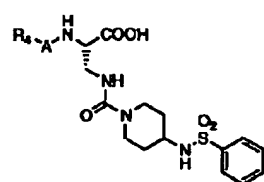




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0131】

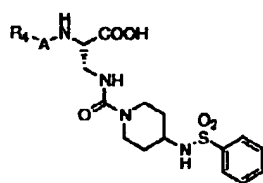
\* \* 【表44】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0132】

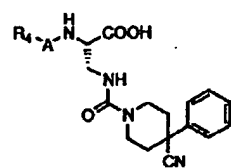
\* \* 【表45】



$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0133】

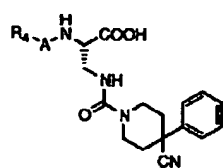
\* \* 【表46】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0134】

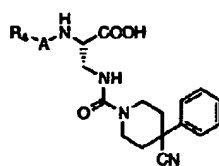
\* \* 【表47】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0135】

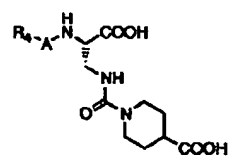
\* \* 【表48】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0136】

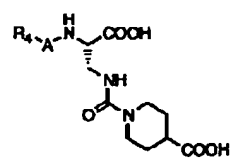
\* \* 【表49】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0137】

\* \* 【表50】

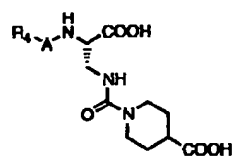


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0138】

\* \* 【表51】

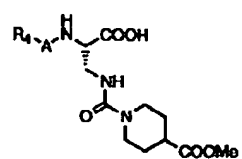




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0139】

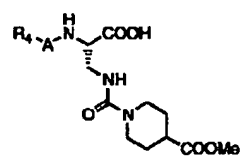
\* \* 【表52】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0140】

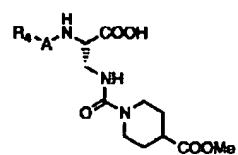
\* \* 【表53】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0141】

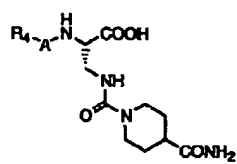
\* \* 【表54】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0142】

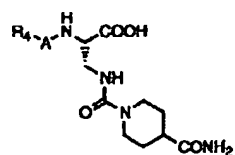
\* \* 【表55】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0143】

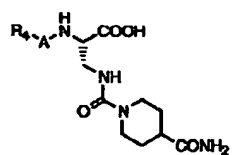
\* \* 【表56】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0144】

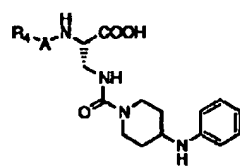
\* \* 【表57】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0145】

\* \* 【表58】

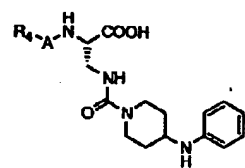


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0146】

\* \* 【表59】

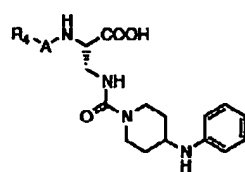




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0147】

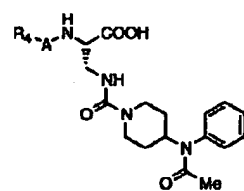
\* \* 【表60】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0148】

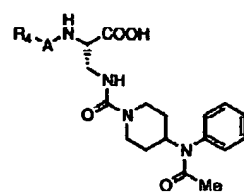
\* \* 【表61】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0149】

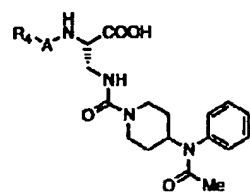
\* \* 【表62】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0150】

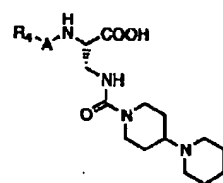
\* \* 【表63】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0151】

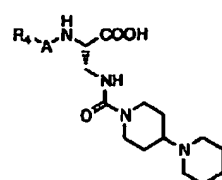
\* \* 【表64】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0152】

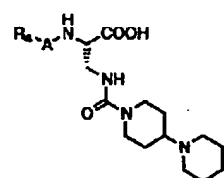
\* \* 【表65】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0153】

\* \* 【表66】

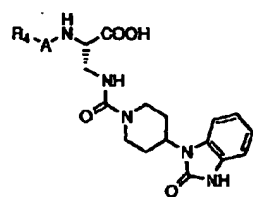


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0154】

\* \* 【表67】

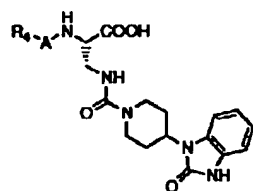




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0155】

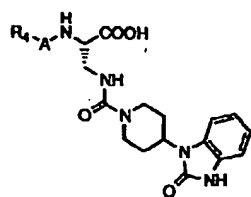
\* \* 【表68】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0156】

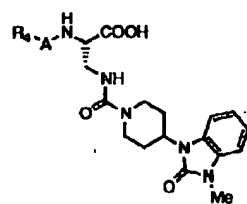
\* \* 【表69】



$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0157】

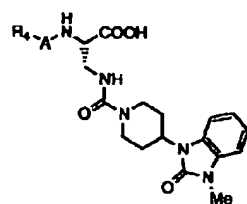
\* \* 【表70】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0158】

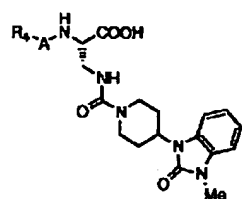
\* \* 【表71】



R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A

【0159】

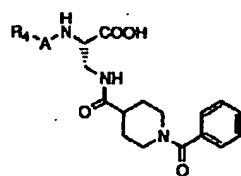
\* \* 【表72】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0160】

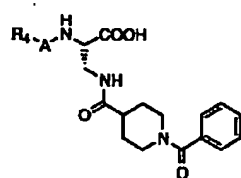
\* \* 【表73】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0161】

\* \* 【表74】

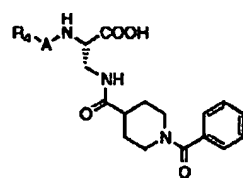


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0162】

\* \* 【表75】

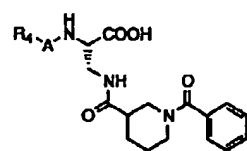




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0163】

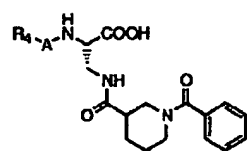
\* \* 【表76】



$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0164】

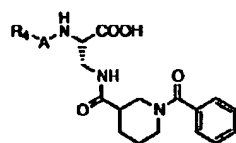
\* \* 【表77】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0165】

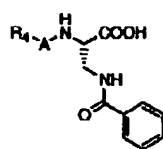
\* \* 【表78】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0166】

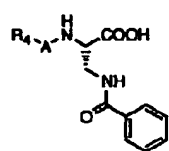
\* \* 【表79】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0167】

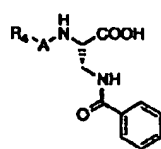
\* \* 【表80】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0168】

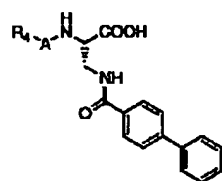
\* \* 【表81】



$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0169】

\* \* 【表82】

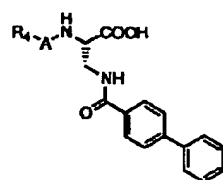


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0170】

\* \* 【表83】

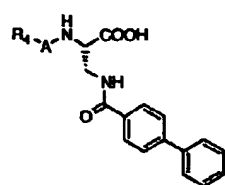




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0171】

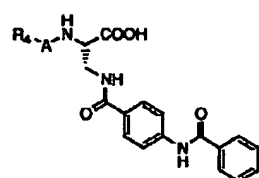
\* \* 【表84】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0172】

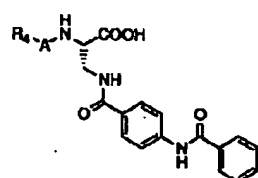
\* \* 【表85】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0173】

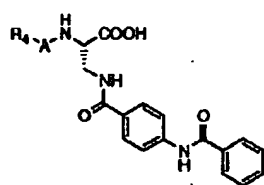
\* \* 【表86】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0174】

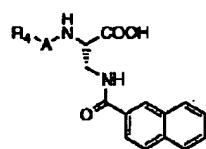
\* \* 【表87】



R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A

【0175】

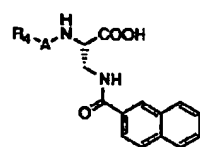
\* \* 【表88】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0176】

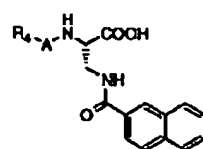
\* \* 【表89】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0177】

\* \* 【表90】

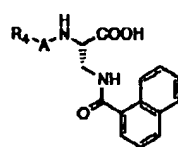


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0178】

\* \* 【表91】

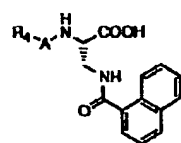




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0179】

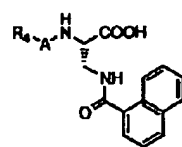
\* \* 【表92】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0180】

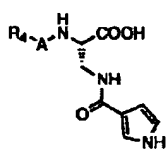
\* \* 【表93】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0181】

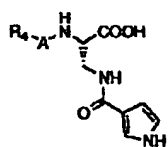
\* \* 【表94】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0182】

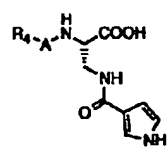
\* \* 【表95】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0183】

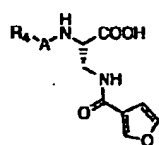
\* \* 【表96】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0184】

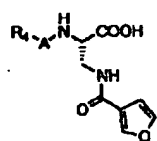
\* \* 【表97】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0185】

\* \* 【表98】

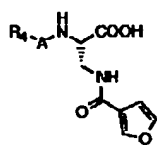


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0186】

\* \* 【表99】

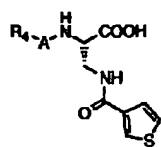




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0187】

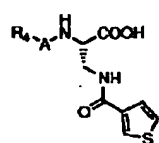
\* \* 【表100】



$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0188】

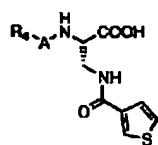
\* \*【表101】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0189】

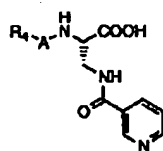
\* \*【表102】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0190】

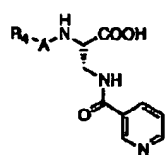
\* \* 【表103】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0191】

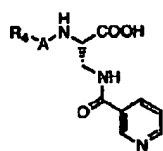
\* \* 【表104】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0192】

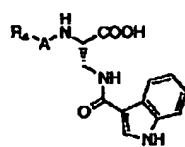
\* \* 【表105】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0193】

\* \* 【表106】

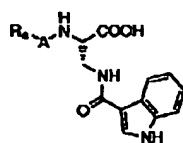


R <sub>A</sub> -A	R <sub>A</sub> -A	R <sub>A</sub> -A	R <sub>A</sub> -A	R <sub>A</sub> -A

【0194】

\* \* 【表107】

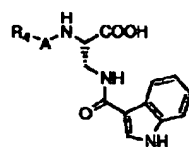




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0195】

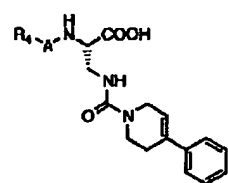
\* \* 【表108】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0196】

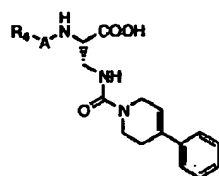
\* \* 【表109】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>5</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0197】

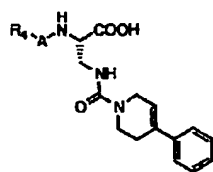
\* \* 【表110】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0198】

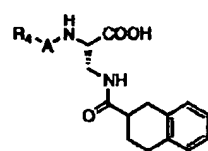
\* \* 【表111】



$R_1-A$	$R_2-A$	$R_3-A$	$R_4-A$	$R_5-A$

【0199】

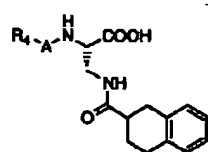
\* 30 \* 【表112】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0200】

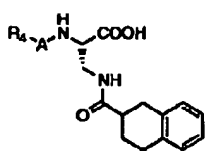
\* \* 【表113】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0201】

\* \* 【表114】

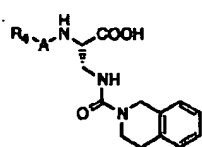


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0202】

\* \* 【表115】

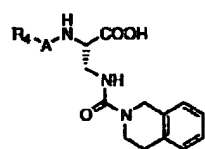




$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0203】

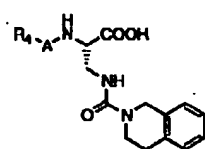
\* \* 【表116】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0204】

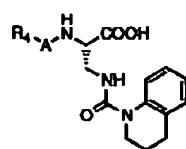
\* \* 【表117】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0205】

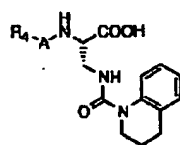
\* \* 【表118】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0206】

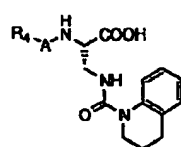
\* \* 【表119】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0207】

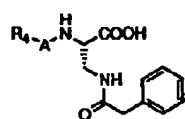
\* \* 【表120】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0208】

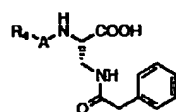
\* \* 【表121】



$R_1-A$	$R_1-A$	$R_1-A$	$R_1-A$	$R_1-A$

【0209】

\* \* 【表122】

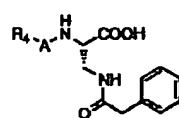


R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A

【0210】

\* 30 \* 【表123】

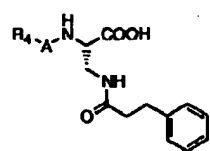




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0211】

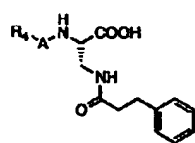
\* \* 【表124】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0212】

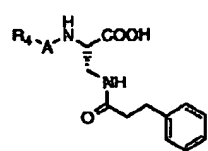
\* \* 【表125】



R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A	R <sub>1</sub> -A

【0213】

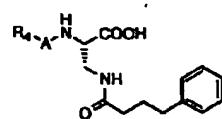
\* 30 \* 【表126】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0214】

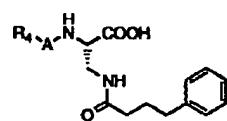
\* \* 【表127】



$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0215】

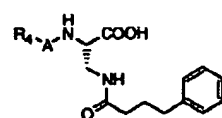
\* \* 【表128】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0216】

\* \* 【表129】



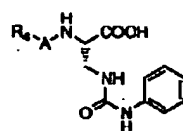
R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0217】

\*30\*【表130】

301

302

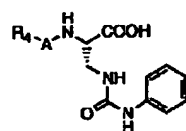


$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0218】

\* \* 【表131】

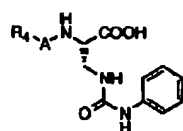




R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0219】

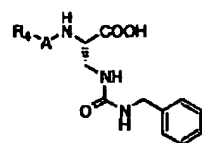
\* \* 【表132】



$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0220】

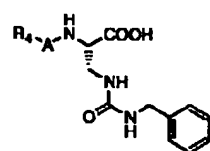
\* \* 【表133】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0221】

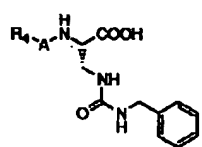
\* \* 【表134】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0222】

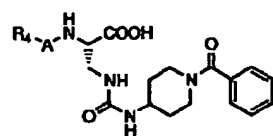
\* \* 【表135】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0223】

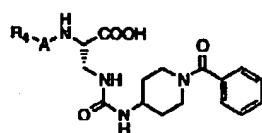
\* \* 【表136】



$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$	$R_4-A$

【0224】

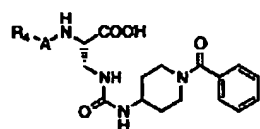
\* \* 【表137】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0225】

\* \* 【表138】

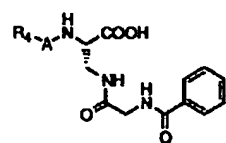


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0226】

\* \* 【表139】





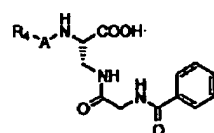
R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0227】

\* \* 【表140】

321

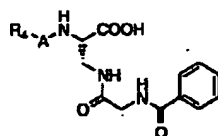
322



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0228】

\* 30 \* 【表141】

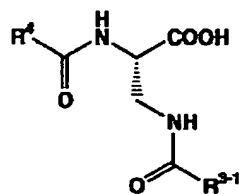


R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A

【0229】以下に式Iで表される化合物（以下、例えば「式Iで表される化合物」を単に「式I」のように表すことがある）の製造法を示すが、各化合物の製造法は、それらに限定されるものではない。また、各種製造法において、反応条件は以下に記載したものから適宜選択される。

【0230】式Iで表される化合物のうち、 $l=0$ 、 $m=1$ 、 $n=1$ 、Aが  $-C(=O)-$ 、Bが  $-NH-$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  がともに水素で表される式XIIIは、

【化37】



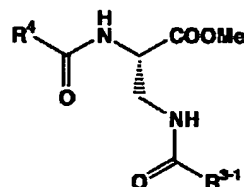
XIII

（式中、 $R^4$ は、前記定義と同じであり、 $R^{3-1}$ は、 $R^3$ で表される基のうち、隣接するカルボニル基に対して窒素原子で結合している  $Cy^1$ 、 $-NR^5R^6$  又は  $NHC$

\* (O)  $R^7$  を表す。）式XIV

【0231】

【化38】

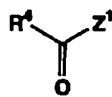


XIV

（式中、 $R^{3-1}$ 、 $R^4$ は、前記定義と同じ。）をメタノール、エタノールなどのアルコール性溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液、水酸化バリウム水溶液などの塩基で加水分解することによって製造できる。水酸化ナトリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液、水酸化バリウム水溶液などの塩基による加水分解は、特に限定されないが、通常、 $0^\circ\text{C}$ ～室温程度の温度下で1時間～48時間程度反応させることにより行うことができ、その添加量は、通常、式XIVに対

325

して1当量～4当量程度である。式XIVは、式XV  
【0232】  
【化39】

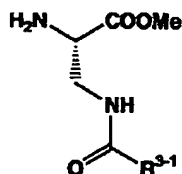


XV

(式中、 $R^4$ は前記定義と同じで、 $Z^1$ はクロロ基、プロモ基又は水酸基を表す。)と、式XVIから製造できる。

【0233】

【化40】



XVI

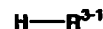
(式中、 $R^{3-1}$ は、前記定義と同じ。)

【0234】式XVにおいて、 $Z^1$ がクロロ基又はプロモ基の場合、式XIVは式XVと式XVIをテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン、あるいはピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンなどの存在下で反応させることによって製造できる。式XVと式XVIの反応は特に限定されないが、通常、0℃～室温程度の温度下で1時間～24時間程度反応させることにより行うことができる。式XVと式XVIとの混合比率(モル比、以下、特に断りがない限り同じ)は特に限定されないが、通常、1:1～2:1程度であり、また3級アミンの添加量は特に限定されないが、式XVに対して通常、1当量～4当量程度である。

【0235】式XVにおいて、 $Z^1$ が水酸基の場合、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミン存在下、通常、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジシクロペンチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(PyBOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(WSC)などの縮合剤が用いられる。これら縮合剤の添加量は特に限定されないが、通常、式XVに対して1当量～3当量程度である。また、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)等の添加剤を加えることが、反応の進行に有利なことがある。

326

【0236】式XIVは、式XVII  
【化41】

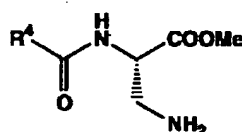


XVII

(式中、 $R^{3-1}$ は、前記定義と同じ。)をジクロロメタンやクロロホルムなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン存在下、通常、0.5当量～2当量のジホスゲン、トリホスゲン、1,1-カルボニルジイミダゾールで処理した後、式XVIII

【0237】

【化42】

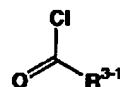


XVIII

(式中、 $R^4$ は前記定義と同じ。)と反応させることによっても製造できる。式XVIIと式XVIIIとの混合比率は特に限定されないが、通常、1:1～2:1程度であり、通常、0℃～室温程度の温度下で1時間～24時間程度反応させることにより行うことができる。3級アミンの添加量は特に限定されないが、通常、ジホスゲン、トリホスゲン、1,1-カルボニルジイミダゾールに対して1当量～4当量程度である。

【0238】また、式XIVは、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどの溶媒中、0℃～室温程度の温度下で1時間～24時間程度、式XVIIIと式XIX

【化43】



XIX

(式中、 $R^{3-1}$ は、前記定義と同じ。)を反応させることによっても達成できる。式XVIIIと式XIXとの混合比率は特に限定されないが、通常1:1～1:3程度である。

【0239】他の方法としてアセトニトリル、ジクロロメタン、ジメトキシエタンなどの溶媒中、炭酸水素ナトリウムやトリベンジルアミンなどの塩基存在下、式XVII Iとクロロギ酸p-ニトロフェニルやクロロギ酸フェニルと反応させた後(第1段階)、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメトキシエタンなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン存在下、式XVIIと反応させる(第2段階)方法がある。本方法では、反応に用いる炭酸水素ナトリウムやトリベンジルアミンなどの塩基は、特に限定されないが、通常、クロロギ酸p-ニトロフェニルやクロロギ酸フェニル

328

【0240】式XVIIは、下記に示す工程によって製造することができる（なお、本明細書において、化学反応式中、「工程」は「step」と記載する）。

BocN[C@@H](C(=O)OC)N (XX)  $\xrightarrow{\text{step 1}}$  BocN[C@@H](C(=O)OC)NC(=O)R^{3-1} (XXI)  $\xrightarrow{\text{step 2}}$  N[C@@H](C(=O)OC)NC(=O)R^{3-1} (XVI)

【0242】式XVIIIは、市販のアスパラギンXXIIを原料として下記の工程により製造することができる。

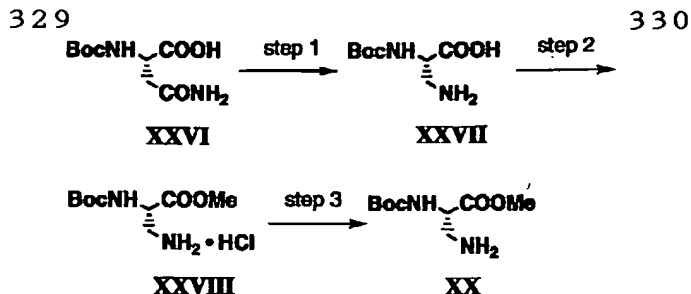
$$\begin{array}{ccccc}
 \text{H}_2\text{N}-\text{COOH} & \xrightarrow{\text{step 1}} & \text{R}^4-\text{NH}-\text{COOH} & \xrightarrow{\text{step 2}} & \text{R}^4-\text{NH}-\text{COOH} \\
 \parallel & & \parallel & & \parallel \\
 \text{CONH}_2 & & \text{CONH}_2 & & \text{NH}_2 \\
 \text{XXII} & & \text{XXIII} & & \text{XXIV} \\
 \\ 
 \xrightarrow{\text{step 3}} & & \text{R}^4-\text{NH}-\text{COOMe} & \xrightarrow{\text{step 4}} & \text{R}^4-\text{NH}-\text{COOMe} \\
 & & \parallel & & \parallel \\
 & & \text{NH}_2 \cdot \text{HCl} & & \text{NH}_2 \\
 & & \text{XXV} & & \text{XXVIII}
 \end{array}$$

1時間〜8時間程度である。式XXIVと塩化チオニルとの混合比は、特に限定されないが、通常、1:1〜1:10程度である。また、メタノールなどの溶媒中、0℃〜室温程度の温度下で、特に限定されないが、通常、過剰量のジアゾメタンやトリメチルシリルジアゾメタンで処理することによっても実施できる。

【0246】工程4は、クロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒中、0℃～室温程度の温度下で、式XXVに対して過剰量の水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液、トリエチルアミンなどの塩基を用いることにより実施できる。

【0247】式XXIは、市販の式XXVIを用いて下記の工程で製造できる。

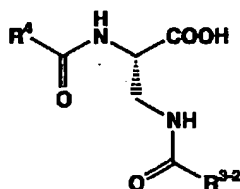
【化46】



工程1は、式XVIII製造工程のstep2と同様に実施できる。工程2は、式XVIII製造工程のstep3と同様に実施できる。工程3は、式XVIII製造工程のstep4と同様に実施できる。

【0248】式Iで表される化合物のうち、 $l=0$ 、 $m=1$ 、 $n=1$ 、Aが  $-C(=O)-$ 、Bが  $-NH-$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ がともに水素で表される式XXIXは、

【化47】

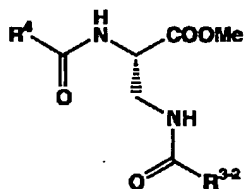


XXIX

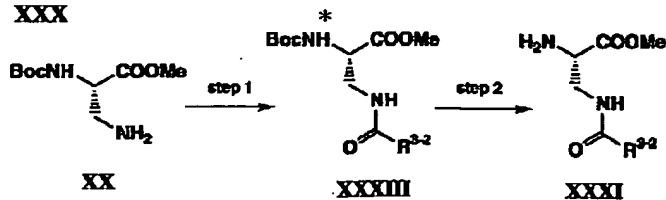
(式中、 $R^4$ は、前記定義と同じであり、 $R^{3-2}$ は、 $R^3$ で表される基のうち、C1~8アルキル基、カルボニル基に対して炭素原子で結合しているC $y^1$ 、C $y^2$ -C1~8アルキル基、 $-(CH_2)_jNR^5R^6$  ( $j$ は1~4の整数を表す)又は $(CH_2)_kNHC(O)R^7$  ( $k$ は1~4の整数を表す)を表す。)

【0249】式XXX

【化48】



XXX



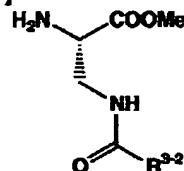
(式中、 $R^{3-2}$ は前記定義と同じ)工程1は、式XXと式XXXIIを用いて、式XVと式XVIの反応と同様に実施できる。工程2は、式XVI製造工程のstep2と同様に実施できる。

【0253】式Iで表される化合物のうち、 $l=0$ 、 $m=1$ 、 $n \neq 50$

\* (式中、 $R^{3-2}$ 、 $R^4$ は、前記定義と同じ。)を加水分解することによって製造できる。式XXXの反応は、式XIVの反応と同様に実施できる。

【0250】式XXXは、式XVと、式XXXIから製造できる。

【化49】

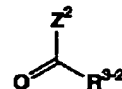


XXXI

(式中、 $R^{3-2}$ は、前記定義と同じ。)式XVと式XXXIとの反応は、式XVと式XVIの反応と同様に実施できる。

【0251】式XXXは、式XXXII

【化50】



XXXII

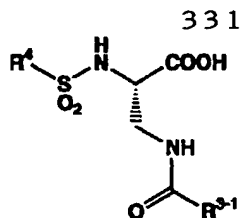
30 (式中、 $R^{3-2}$ は前記定義と同じであり、 $Z^2$ は $Z^1$ の定義と同じである。)と、式XVIIIからも製造できる。式XVIIIと式XXXIIとの反応は、式XVと式XVIの反応と同様に実施できる。

【0252】式XXXIは、下記に示す工程によって製造することができる。

【化51】

\* $\neq 1$ 、Aが  $-S(O)_2-$ 、Bが  $-NH-$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ がともに水素で表される式XXXIVは、

【化52】

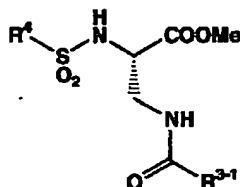


XXXIV

(式中、 $R^{3-1}$ 、 $R^4$ は、前記定義と同じ。)

【0254】式XXXV

【化53】

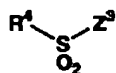


XXXV

(式中、 $R^{3-1}$ 、 $R^4$ は、前記定義と同じ。)を加水分解することによって製造できる。式XXXVの反応は、式XIVの反応と同様に実施できる。

【0255】式XXXVIは、式XVIと式XXXVI

【化54】

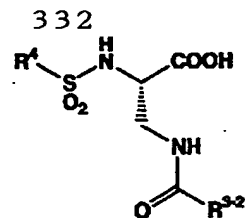


XXXVI

(式中、 $R^4$ は前記定義と同じで、 $Z^3$ はクロロ基又はブ  
ロモ基を表す。)をテトラヒドロフラン、ジメチルホル  
ムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、1,4-ジオキ  
サンなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピル  
エチルアミンなどの3級アミン存在下で反応させること  
によって製造できる。式XVIと式XXXVIの反応は特に限定  
されないが、通常、0℃～室温程度の温度下で1時間～24  
時間程度反応させることにより行うことができる。式XV  
Iと式XXXVIとの混合比率は特に限定されないが、通常、  
1:1～2:1程度であり、また3級アミンの添加量は特に  
限定されないが、式XXXVIに対して通常、1当量～4当量  
程度である。

【0256】式Iで表される化合物のうち、 $l=0$ 、 $m=1$ 、 $n$   
 $=1$ 、Aが-S(O)<sub>2</sub>-、Bが-NH-、 $R^1$ 、 $R^2$ がともに水素で表  
される式XXXVIIは、

【化55】

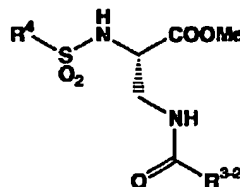


XXXVII

(式中、 $R^{3-2}$ 、 $R^4$ は、前記定義と同じ。)

10 【0257】式XXXVIII

【化56】



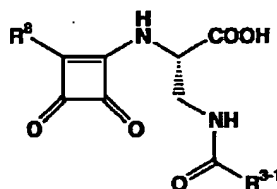
XXXVIII

(式中、 $R^{3-2}$ 、 $R^4$ は、前記定義と同じ。)を加水分解することによって製造できる。式XXXVIIIの反応は、式XIVの反応と同様に実施できる。

【0258】式XXXVIIIは、式XXXIと式XXXVIから製造できる。式XXXIと式XXXVIの反応は、式XVIと式XXXVIの反応と同様に実施できる。

【0259】式Iで表される化合物のうち、 $l=0$ 、 $m=1$ 、 $n$   
 $=1$ 、Aが-C(=O)-、Bが結合、 $R^1$ 、 $R^2$ がともに水素で表  
される式XXXIXは、

【化57】

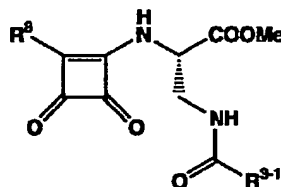


XXXIX

(式中、 $R^{3-1}$ 及び $R^8$ は前記定義と同じ)

【0260】式XL

【化58】

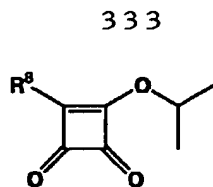


XL

(式中、 $R^{3-1}$ 及び $R^8$ は前記定義と同じ)を加水分解することによって製造できる。式XLの反応は、式XIVの反応と同様に実施できる。

50 【0261】式XLは、式XVIと、式XLI

【化59】

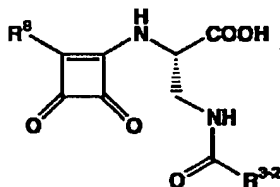


XLI

(式中、 $R^8$ は前記定義と同じ)を、エタノール、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン存在下で反応させることによって製造できる。式XVIと式XLIの反応は特に限定されないが、通常、室温～加熱還流温度程度の温度下で、1時間～24時間程度反応させることにより行うことができる。3級アミンの添加量は特に限定されないが、通常、式XVIに対して、1当量～4当量程度である。式XVIと式XLIとの混合比率は特に限定されないが、通常、1:1～1:10程度である。

【0262】式Iで表される化合物のうち、 $l=0$ 、 $m=1$ 、 $n=1$ 、Aが-C(0)-、Bが結合、 $R^1$ 、 $R^2$ がともに水素で表される式XLIIは、

【化60】

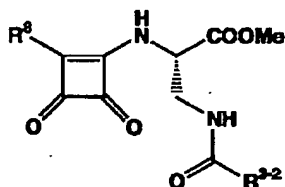


XLII

(式中、 $R^{3-2}$ 及び $R^8$ は前記定義と同じ)

【0263】式XLIII

【化61】



XLIII

(式中、 $R^{3-2}$ 及び $R^8$ は前記定義と同じ)を加水分解することによって製造できる。式XLIIIの反応は、式XIVの反応と同様に実施できる。

【0264】式XLIIIは、式XXと式XLIから製造できる。式XXと式XLIの反応は、式XVIと式XLIの反応と同様に実施できる。

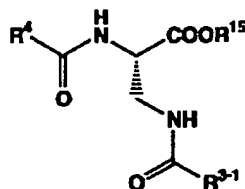
【0265】式Iで表される化合物は、固相合成によっても製造することができる。さらに、固相合成を用いたスプリット&プール法によっても製造することができる。スプリット&プール法では、I R O R I社のマイク

334

ロカンシステムやMi motopes社のランタンシステムなどを用いることができる。

【0266】式Iで表される化合物のうち、 $l=0$ 、 $m=1$ 、 $n=1$ 、Aが-C(0)-、Bが-NH-、 $R^1$ 、 $R^2$ が水素原子で表される式XLIVは、式XLIV

【化62】

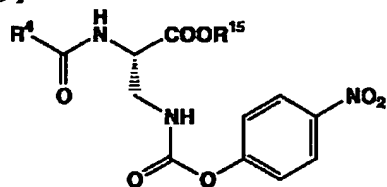


XLIV

(式中、 $R^{3-1}$ 、 $R^4$ は前記定義と同じであり、 $R^{15}$ は、通常の固相合成で使用する樹脂、例えば Wang レジンを表す) から切り出し反応を行うことによっても製造することができる。式XLIVからの切り出しは、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、水、メタノールなどの溶媒中、トリフルオロ酢酸、酢酸、塩酸などの酸を用いることで実施できる。好ましい酸性条件としては1%～20%トリフルオロ酢酸-塩化メチレン溶液である。反応温度は特に限定されないが、通常、0～100℃であり、好ましくは10～30℃である。また、反応時間は特に限定されないが、通常、0.1～24時間であり、好ましくは0.1～2時間である。

【0267】式XLIVは、式XVIIと式XLV

【化63】



XLV

(式中、 $R^4$ 、 $R^{15}$ は、前記定義と同じ)をジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミンの存在下で反応させることによって製造できる。式XVIIと式XLVとの混合比率は特に限定されないが、通常、1:1～50:1程度であり、好ましくは2:1～20:1である。3級アミンの添加量は、特に限定されないが、通常、式XXVIIに対して1当量～50当量程度であり、好ましくは、1当量～20当量である。反応温度は特に限定されないが、好ましくは0℃～50℃である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常、0.1時間～2時間程度である。

【0268】式XLVIは、式XLVIと、

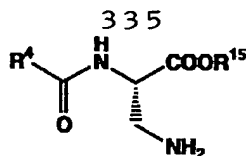
【化64】

30

40

50



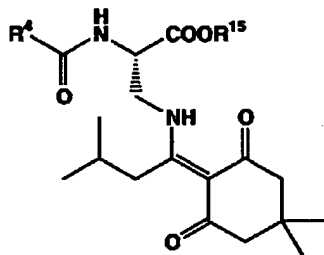


XLVI

(式中、 $R^4$ 、 $R^{15}$ は、前記定義と同じ)クロロギ酸p-ニトロフェニルエステルを、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、又は塩化メチレン-テトラヒドロフラン混合溶媒などの溶媒中、ジソプロピルエチルアミンやN-メチルモルホリンなどの3級アミン存在下で反応させることによって製造できる。反応に用いるクロロギ酸p-ニトロフェニルエステルの当量は、特に限定されないが、通常、式XLVIに対して1当量～50当量程度であり、好ましくは、1当量～20当量である。3級アミンの添加量は、特に限定されないが、通常、クロロギ酸p-ニトロフェニルエステルに対して1当量～4当量程度である。反応温度は特に限定されないが、好ましくは0℃～50℃である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常、0.1時間～2時間である。

【0269】式XLVIは、式XLVII

【化65】

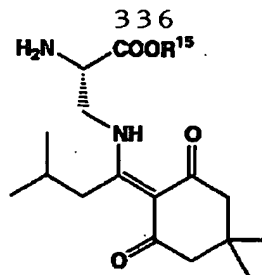


XLVII

(式中、 $R^4$ 、 $R^{15}$ は、前記定義と同じ)をジメチルホルムアミドやジメチルアセトアミドなどの溶媒中、1～20%ヒドラジン水和物と反応させることによって製造できる。反応温度は特に限定されないが、通常、0℃～50℃である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常、0.1～2時間である。

【0270】式XLVIIは、式XVと式XLVIIIから製造できる。

【化66】



XLVIII

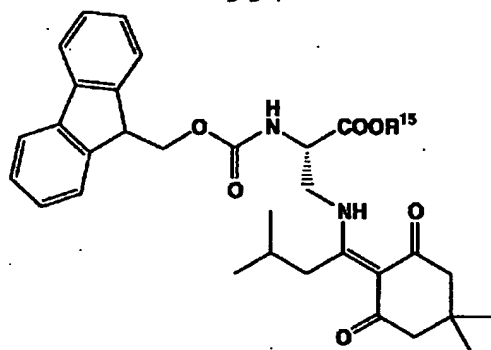
(式中、 $R^{15}$ は前記定義と同じ)式XVにおいて、 $Z^1$ がクロロ基又はプロモ基の場合、式XLVIIは式XVと式XLVII Iをテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジソプロピルエチルアミン、ピリジンなどのアミン存在下で反応させることによって製造できる。式XVと式XLVIIIの反応は特に限定されないが、通常、0℃～50℃程度の温度下で、1時間～48時間程度反応させることにより行うことができる。式XVと式XLVIIIとの混合比率は特に限定されないが、通常、1:1～50:1程度であり、好ましくは1:1～20:1である。アミンの添加量は特に限定されないが、式XVに対して通常、1当量～4当量程度である。

【0271】式XVにおいて、 $Z^1$ が水酸基の場合、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミン存在下、通常、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジシクロペンチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(PyBOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(WSC)などの縮合剤が用いられる。これら縮合剤の添加量は特に限定されないが、通常、式XVに対して1当量～3当量程度である。また、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)等の添加剤を加えることが、反応の進行に有利なことがある。式XVと式XLVIIIとの混合比率は特に限定されないが、通常、1:1～50:1程度であり、好ましくは1:1～20:1である。式XVと式XLVIIIとの反応は特に限定されないが、通常、0℃～50℃程度の温度下で、1時間～48時間程度反応させることにより行うことができる。

【0272】式XLVIIIは、ジメチルホルムアミドや塩化メチレンなどの溶媒中、式XLIX

【化67】

337

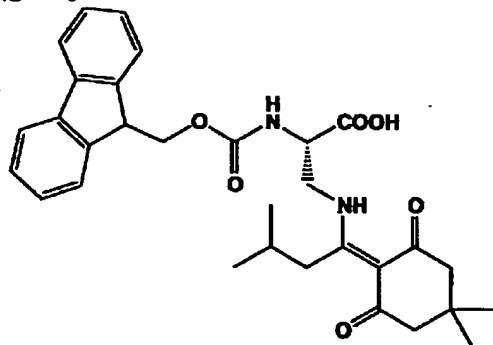


XLIX

(式中、R<sup>15</sup>は、前記定義と同じ)を10%~30%のピペリジンと反応させることによって製造できる。反応温度は特に限定されないが、通常、0℃~50℃程度であり、反応時間は反応温度等により適宜選択されるが、通常、0.1時間~10時間程度である。

【0273】式XLIXは、ワングレジンなど通常の固相合成で使用される樹脂と、市販の式L

【化68】



L

を、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの溶媒中、縮合剤を用いて反応させることによって製造することができる。縮合剤としては、ジイソプロピルカルボジイミドとジメチルアミノピリジンの組み合わせ、ジエチルアゾジカルボン酸エステルとトリフェニルホスフィンの組み合わせなどが用いられる。固相合成で使用される樹脂として、ワングレジンが好ましく用いられる。反応温度は特に限定されないが、好ましくは0℃~50℃である。反応時間は、反応温度等により適宜選択されるが、好ましくは1時間~48時間である。

【0274】前記各製法によって得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物などの各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は、通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

【0275】単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィーなど、通常の化学操作を適応して行われる。

【0276】各種異性体は、異性体間の物理化学的な差

338

を利用して常法により単離できる。光学異性体は、一般的な光学分割法、例えば、分別結晶化又はクロマトグラフィーなどにより分離できる。また、光学活性体は、適当な光学活性化合物を原料として製造することもできる。

【0277】本発明化合物の薬学的に許容される塩は、特に限定されないが、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩及びカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩及びマグネシウム塩)などの無機塩基塩、又はジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グクカミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジイソプロパノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩などの有機塩基塩、リジン、アルギニン塩付加塩などが挙げられる。

【0278】さらに、本発明は、本発明化合物及びその塩の各種水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

【0279】本発明化合物のインテグリン $\alpha$ 4阻害作用は、例えば、以下の薬理試験により確認することができるが、これに限定されるものではない。

【0280】本発明化合物のインテグリン $\alpha$ 4に対する阻害活性を調べる方法としては、ヒトの末梢血から調製した白血球や白血球系の細胞株、例えばRamos細胞やJurkat細胞等のインテグリン $\alpha$ 4発現細胞と、イムノプレートに固定したリガンド、例えばフィブロネクチンやフィブロネクチンフラグメント、CS-1配列(Gly Pro Glu Ile Leu Asp Val Pro Ser Thr)を含むペプチド(以下、CS-1ペプチド)、 $\alpha$ 5 $\beta$ 1等の接着測定系を用いることができる。さらに別の方法として、インテグリン $\alpha$ 4 $\beta$ 1又はインテグリン $\alpha$ 4 $\beta$ 7の可溶性蛋白質とイムノプレートに固定したリガンドの結合測定系を用いることができる。本発明においては、インテグリンの可溶性蛋白質とCS-1ペプチドの結合測定系(W098/32771)において、化合物の阻害活性を評価することが好ましいが、これに限定されるものではない。化合物の阻害効果を見る際には、可溶性インテグリンと被検化合物をあらかじめ混合して用いるのがよい。

【0281】本発明の化合物は、インテグリン $\alpha$ 4接着阻害作用を有し、白血球の炎症部位への集積を抑制するので、炎症性疾患治療薬、特に慢性の炎症性疾患の治療薬として利用できる。中でも、疾患が喘息、皮膚炎、鼻炎に例示されるアレルギー性疾患及び関節炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎に例示される自己免疫疾患、肝炎、腎炎、臓器移植後の拒絶反応、I型糖尿病などに適用できる。より好ましくは、気管支喘息、アトピー性皮膚疾患、アレルギー性鼻炎などのアレルギー炎症性疾患、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患、肝炎、腎炎、臓器移植後の拒絶反応、I型糖尿病などである。この他に

も、術後再狭窄予防、動脈硬化などの治療薬として用いることができる。

【0282】本発明の化合物を上記疾患の治療薬として用いる場合、式Iで表される化合物及びその塩基付加塩は、そのまま粉末剤として、又は適当な剤形の医薬組成物として哺乳動物に対して経口的又は非経口的（例えば経皮投与、静脈投与、直腸内投与、吸入投与、点鼻投与、点眼投与など）に投与することができる。

【0283】投与のための剤形としては、具体的には錠剤、散剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、坐剤などが挙げられる。かかる剤形は自公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる各種担体を含むものである。例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、無痛化剤などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

【0284】賦形剤としては例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、澱粉、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、澱粉、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば澱粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤、又はポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、塩化ナトリウム、D-ソルビトール、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液な

どが挙げられる。無痛化剤としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0285】式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩の有効投与量及び投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度によっても異なるが、通常成人1日当り0.1~1000mgを、好ましくは1~300mgを1回又は数回に分けて投与することができる。

【0286】なお、上記各剤形は式Iで表される化合物もしくはその塩との配合により好ましくない相互作用を生じない限り、他の治療のための有効成分を含有してもよい。例えば、ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、リボキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン拮抗剤、気管支拡張剤、トロンボキサン合成阻害剤、トロンボキサン拮抗剤、ヒスタミン拮抗剤、ヒスタミン遊離抑制剤、血小板活性化因子（PAF）拮抗剤、セロトニン拮抗剤、アデノシン受容体拮抗剤、アドレナリンβ受容体刺激剤、免疫抑制剤、免疫調節剤などが挙げられる。

【0287】

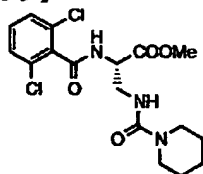
【実施例】以下に実施例を挙げてこの発明の効果を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

【0288】実施例1

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル (1)

【0289】

【化69】



(1)

【0290】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル81.5mgのジクロロメタン6ml溶液に、炭酸水素ナトリウム38mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル 69mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にピペリジン0.042mlとトリエチルアミン0.195mlのジクロロメタン3ml溶液を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=60:1）にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル83mgを得た（収率74

341

%)。

LR-MS (m/z): 401 (M+H)<sup>+</sup>

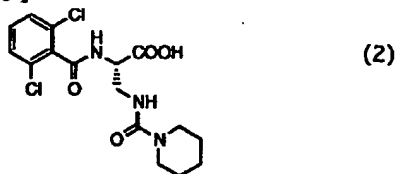
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.52-1.58 (6H, m), 3.27-3.31 (4H, m), 3.69-3.85 (5H, m), 4.79 (1H, m), 5.26 (1H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.52 (1H, m).

## 【0291】実施例2

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸 (2)

【0292】

【化70】



【0293】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル81.0mgのメタノール3ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をヘキサン/エーテル/クロロホルムより再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸76.5mgを得た (収率99%)。

HR-MS (m/z): C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値387.0753  
測定値387.0775

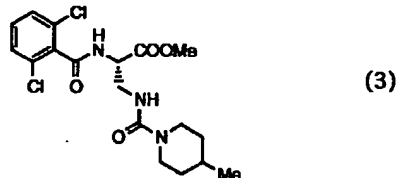
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.54-1.57 (6H, m), 3.32-3.39 (4H, m), 3.50-3.83 (2H, m), 4.68 (1H, m), 7.26-7.36 (3H, m).

## 【0294】実施例3

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-メチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (3)

【0295】

【化71】



【0296】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル81.5mgのジクロロメタン6ml溶液に、炭酸水素ナトリウム38mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル69mgを加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に4-メチルピペリジン0.050mlとトリエチルアミン0.195mlのジクロロメタン3ml溶液を加え、室温で18時間撹拌した。反応混合物にクロロホルムを加

342

え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=60:1) にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-メチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル85.3mgを得た (収率73%)。

LR-MS (m/z): 414 (M+H)<sup>+</sup>

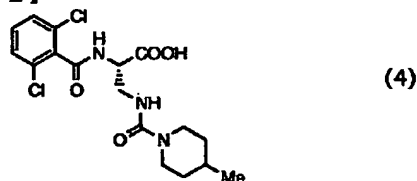
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.93 (3H, d, J=6.3), 1.03-1.15 (2H, m), 1.50-1.66 (3H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 3.68-3.87 (7H, m), 4.78 (1H, m), 5.25 (1H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.48 (1H, m).

## 【0297】実施例4

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-メチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (4)

【0298】

【化72】



【0299】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-メチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル83.0mgのメタノール3ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え、室温で1.5時間撹拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をヘキサン/エーテル/クロロホルムより再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-メチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸71.3mgを得た (収率89%)。

HR-MS (m/z): C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値401.0909  
測定値401.0895

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.96 (3H, d, J=6.8), 1.06-1.26 (2H, m), 1.560-1.69 (3H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.81-4.01 (3H, m), 4.48 (1H, m), 5.81 (1H, m), 7.26-7.36 (3H, m), 7.58 (1H, m).

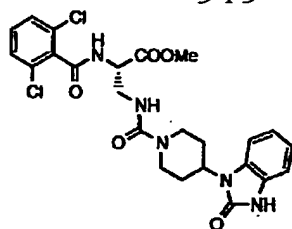
## 【0300】実施例5

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (5)

【0301】

【化73】

343



(5)

【0302】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル56.2mgのジクロロメタン2ml溶液に、炭酸水素ナトリウム24mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル52mgを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に1-(4-ピペリジル)-3-ヒドロベンズイミダゾール-2-オン63mgとトリエチルアミン0.15mlのジクロロメタン3ml溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:1-10:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル82.0mgを得た(収率79%)。

LR-MS (m/z): 523 (M+H)<sup>+</sup>IR (KBr): 3404, 3067, 2949, 2855, 2371, 1694, 1534, 1484, 1431, 1372, 1250, 1200, 798, 752 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.80-1.84 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.68-3.94 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.09-4.19 (2H, m), 4.45 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.45 (1H, m), 7.01-7.40 (7H, m), 8.72 (1H, s).

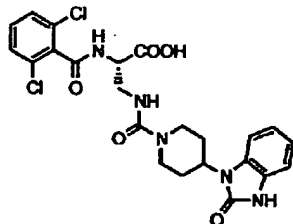
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -11.0° (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)

## 【0303】実施例6

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (6)

【0304】

【化74】



(6)

【0305】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル82.0mgのメタノール1.5ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液1.5mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わ

344

せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテルより再沈殿して2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸61.6mgを得た(収率77%)。

HR-MS (m/z): C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>としての計算値518.0998

測定値518.1047

IR (KBr): 3379, 3069, 2972, 2934, 2862, 1692, 1535, 1483, 1430, 1381, 1250, 1197, 1172, 1092, 1039, 1011, 968, 892, 801, 753 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 1.75-1.79 (2H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 2.91-3.01 (2H, m), 3.45-3.76 (3H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 4.46 (1H, m), 7.00-7.06 (3H, m), 7.27-7.45 (4H, m).

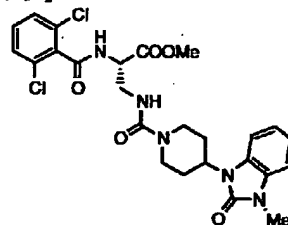
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -21.5° (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)

## 【0306】実施例7

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (7)

【0307】

【化75】



(7)

【0308】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル119mgのジクロロメタン5ml溶液に、炭酸水素ナトリウム55mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル99mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に3-メチル-1-(4-ピペリジル)-3-ヒドロベンズイミダゾール-2-オン142mgとトリエチルアミン0.290mlのジクロロメタン2.5ml溶液を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル179mgを得た(収率80%)。

LR-MS (m/z): 547 (M+H)<sup>+</sup>

IR (KBr): 3396, 1750, 1687, 1543, 1497, 1435, 1398, 1250, 754, 735 cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.83 (2H, d, J=12.3), 2.34 (2H, tq, J=3.9, 12.0), 2.95 (2H, t, J=12.9), 3.41 (3H, s), 3.75 (1H,

345

m), 3.85 (3H, s), 3.84-3.95 (2H, m), 4.13 (2H, t, J=13.8), 4.52 (1H, tt, J=4.2, 12.3), 4.88 (1H, m), 5.38 (1H, t, J=5.4), 6.97-7.19 (3H, m), 7.25-7.37 (4H, m).

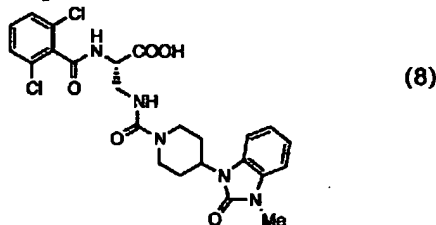
$[\alpha]_D^{20} = -33.2^\circ$  (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)

## 【0309】実施例8

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロバン酸 (8)

## 【0310】

## 【化76】



【0311】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロバン酸メチル172mgのメタノール3ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液3mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテルより再沈殿して2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロバン酸146mgを得た(収率87%)。

LR-MS (m/z): 533 (M+H)<sup>+</sup>

IR (KBr): 3384, 3067, 2935, 1665, 1540, 1495, 1433, 1397, 1249, 1196, 1053, 911, 753, 732cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.86 (2H, d, J=12.0), 2.34-2.46 (2H, m), 3.00 (2H, q, J=11.1), 3.41 (3H, s), 3.57 (1H, m), 3.96 (1H, d, J=11.1), 4.20 (2H, t, 13.8), 4.51 (1H, m), 4.62 (1H, d, J=4.5), 6.03 (1H, brs), 6.99-7.18 (3H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.69 (1H, d, J=4.2).

$[\alpha]_D^{20} = -14.5^\circ$  (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)

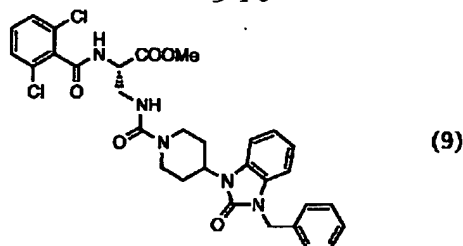
## 【0312】実施例9

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロバン酸メチル (9)

## 【0313】

## 【化77】

346



【0314】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)アロバン酸メチル72.8mgのジクロロメタン3ml溶液に、炭酸水素ナトリウム34mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル60mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に3-ベンジル-1-(4-ヒペリジル)-3-ヒドロベンズイミダゾール-2-オン92mgとトリエチルアミン0.174mlのジクロロメタン1.5ml溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロバン酸メチル112mgを得た(収率72%)。

LR-MS (m/z): 623 (M+H)<sup>+</sup>

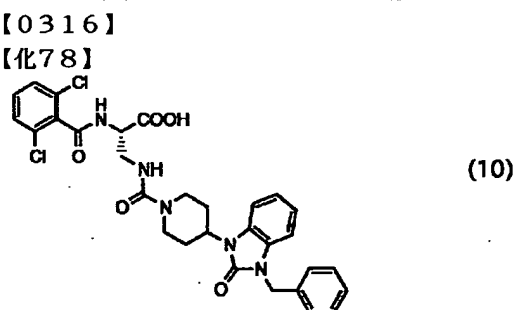
IR (KBr): 3380, 3265, 3064, 2952, 1748, 1688, 1532, 1491, 1433, 1402, 1251, 911, 731, 699cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.85 (2H, d, J=11.7), 2.35 (2H, tq, J=4.2, 12.6), 2.94 (2H, t, J=9.6), 3.68-3.82 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.14 (2H, t, J=16.2), 4.56 (1H, tt, J=4.2, 12.6), 4.87 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.50 (1H, brs), 6.87-7.20 (4H, m), 7.23-7.38 (8H, m), 7.45 (1H, d, J=6.6).  $[\alpha]_D^{20} = -9.8^\circ$  (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)

【0315】実施例10  
2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロバン酸 (10)

## 【0316】

【化78】



【0317】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロバン酸 (10)

ミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロパン酸メチル98.0mgのメタノール1.5ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液1.5mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテルより再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロパン酸65.0mgを得た(収率68%)。

LR-MS (m/z): 609 (M+H)<sup>+</sup>

IR (KBr): 3387, 3065, 2933, 1687, 1544, 1492, 1433, 1405, 1253, 754, 734, 649 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.91 (d, J=12.6), 2.30-2.53 (2H, m), 3.02 (2H, q, J=13.2), 3.55 (1H, d, J=15.6), 3.95 (1H, d, J=12.6), 4.21 (2H, t, J=13.8), 4.50-4.59 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.01 (1H, brs), 6.91 (1H, dd, J=0.9, 6.0), 6.98-7.07 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J=0.9, 6.9), 7.24-7.35 (8H, m), 7.68 (1H, d, J=4.2).

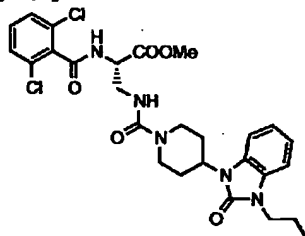
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -20.3° (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)

#### 【0318】実施例11

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-アロピル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロパン酸メチル (11)

【0319】

【化79】



(11)

【0320】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)アロパン酸メチル87.3mgのジクロロメタン4ml溶液に、炭酸水素ナトリウム40mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル91mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1-(4-ピペリジル)-3-アロピル-3-ヒドロベンズイミダゾール-2-オン90mgとトリエチルアミン0.210mlのジクロロメタン2.5ml溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-アロピル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロパン酸メチル59mgを得た(収

率34%)。

LR-MS (m/z): 575 (M+H)<sup>+</sup>

IR (KBr): 3378, 3266, 2961, 2933, 1748, 1686, 1533, 1491, 1432, 1403, 1252, 913, 754, 732 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.97 (3H, t, J=7.5), 1.73-1.84 (4H, m), 2.33 (2H, tq, J=4.5, 12.6), 2.94 (2H, dt, J=4.5, 11.7), 3.71-3.93 (5H, m), 4.13 (1H, dt, J=2.1, 16.2), 4.52 (1H, tt, J=4.2, 12.6), 4.87 (1H, m), 5.47 (1H, t, J=5.7), 6.99-7.11 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=1.2, 7.5), 7.24-7.36 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=6.9).

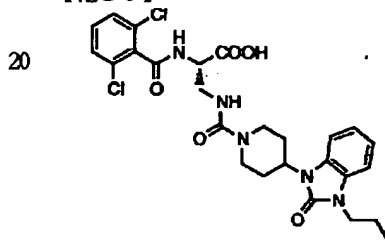
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -9.7° (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)

#### 【0321】実施例12

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-アロピル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロパン酸 (12)

【0322】

【化80】



(12)

【0323】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-アロピル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロパン酸メチル52.0mgのメタノール1ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテルより再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-アロピル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)アロパン酸32.0mgを得た(収率63%)。

LR-MS (m/z): 561 (M+H)<sup>+</sup>

IR (KBr): 3388, 1675, 1544, 1492, 1432, 1408, 1254, 1197, 1060, 755, 734 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.97 (3H, t, J=7.5), 1.78 (2H, q, J=7.5), 1.87 (2H, m, J=14.4), 2.30-2.51 (2H, m), 3.01 (2H, q, J=11.4), 3.57 (1H, d, J=14.4), 3.84 (2H, t, J=7.2), 3.95 (1H, d, J=12.6), 4.20 (2H, t, J=13.2), 4.51 (1H, tt, J=4.2, 12.9), 4.62 (1H, brs), 7.00-7.17 (3H, m), 7.27-7.35 (4H, m), 7.67 (1H, d, J=3.9).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -9.0° (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)

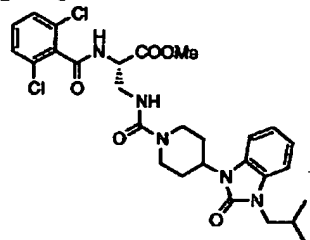
#### 【0324】実施例13

349

(2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (13)

【0325】

【化81】



(13)

【0326】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル87.3mgのジクロロメタン4ml溶液に、炭酸水素ナトリウム40mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル91mgを加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に3-(2-メチルプロピル)-1-(4-ピペリジル)-3-ヒドロベンズイミダゾール-2-オン98.4mgとトリエチルアミン0.210mlのジクロロメタン2ml溶液を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:1)にて精製して、(2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル67mgを得た(収率38%)。

LR-MS (m/z): 589 (M+H)<sup>+</sup>IR (KBr): 3388, 2959, 1749, 1687, 1532, 1490, 1432, 1404, 1253, 1056, 913, 756, 734 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.96 (6H, d, J=6.6), 1.83 (2H, d, J=11.7), 2.19 (1H, m), 2.33 (2H, tq, J=4.2, 12.6), 2.94 (2H, dd, J=3.9, 11.1), 3.66 (2H, d, J=7.2), 3.77 (1H, m), 3.86-3.94 (4H, m), 4.13 (2H, t, J=14.7), 4.53 (1H, tt, J=4.2, 12.3), 4.87 (1H, m), 5.42 (1H, brs), 6.97-7.10 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=1.2, 6.3), 7.24-7.39 (3H, m).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7.1° (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)

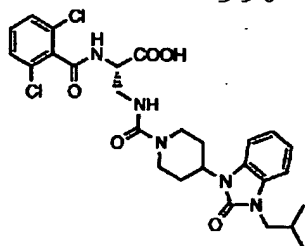
【0327】実施例14

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (14)

【0328】

【化82】

350



(14)

【0329】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル65.0mgのメタノール1.5ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液1.5mlを加え、室温で1.5時間撹拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/エーテル/ヘキサンより再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸41.0mgを得た(収率65%)。

LR-MS (m/z): 575 (M+H)<sup>+</sup>IR (KBr): 3385, 3066, 2960, 2871, 1685, 1535, 1491, 1431, 1406, 1253, 1195, 1056, 909, 802, 756, 733 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.96 (6H, d, J=6.6), 1.87 (2H, d, J=11.4), 2.19 (1H, m), 2.31-2.49 (2H, m), 3.00 (2H, q, J=12.0), 3.57 (1H, d, J=15.6), 3.67 (2H, d, J=7.2), 3.95 (1H, d, J=12.6), 4.20 (2H, t, J=12.9), 4.51 (1H, t, J=12.0), 4.63 (1H, brs), 6.02 (1H, brs), 6.99-7.16 (4H, m), 7.27-7.36 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=3.6).

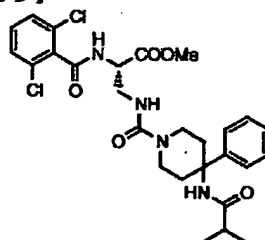
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -34.5° (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)

【0330】実施例15

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (15)

【0331】

【化83】



(15)

【0332】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル67.7mgのジクロロメタン2ml溶液に、炭酸水素ナトリウム29.4mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル56.3mgを加え、室温で2時



351

間攪拌した。反応混合物に2-メチル-N-(4-フェニル(4-ビペリジル))プロパンアミド68.9mgとトリエチルアミン0.150mlのジクロロメタン2ml溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:1-10:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル90.3mgを得た(収率63%)。

LR-MS (m/z): 562 (M+H)<sup>+</sup>

IR (KBr): 3338, 3060, 2967, 2871, 1742, 1654, 1580, 1533, 1432, 1361, 1262, 1210, 1173, 1127, 1093, 1040, 1024, 985, 928, 802, 781, 760, 735 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.12 (3H, d, J=6.9), 1.13 (3H, d, J=6.9), 1.94-2.08 (2H, m), 2.31-2.50 (3H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.70-3.90 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.82 (1H, m), 5.39 (1H, t, J=5.7), 5.62 (1H, s), 7.18-7.40 (9H, m).

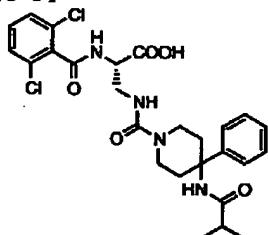
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -18.7° (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)

#### 実施例16

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸(16)

【0333】

【化84】



(16)

【0334】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル87.0mgのメタノール1.5ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液1.5mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をエタノール/エーテルより再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸63.4mgを得た(収率75%)。

HR-MS (m/z): C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Naとしての計算値571.1491

測定値571.1550

IR (KBr): 3416, 3318, 3073, 2969, 2930, 2870, 2589, 1729, 1649, 1601, 1530, 1430, 1361, 1257, 1208,

352

1121, 1093, 1040, 1024, 984, 901, 800, 776, 762, 734 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.07 (3H, d, J=6.9), 1.08 (3H, d, J=6.9), 1.78-1.87 (2H, m), 2.44-2.57 (3H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 3.59-3.87 (3H, m), 4.66 (1H, m), 6.32 (1H, t, J=5.5), 7.15-7.29 (9H, m), 8.61 (1H, d, J=6.6).

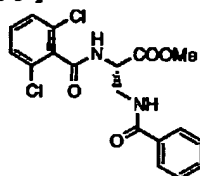
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +24.8° (c = 0.033, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)

#### 【0335】実施例17

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(フェニルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル(17)

【0336】

【化85】



(17)

20 【0337】氷冷下、3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル156.8mgのジクロロメタン5ml溶液にトリエチルアミン0.348ml、ベンゾイルクロライド0.069mlを加え、室温で16.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(フェニルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル182.5mgを得た(収率97%)。

LR-MS (m/z): 395 (M+H)<sup>+</sup>

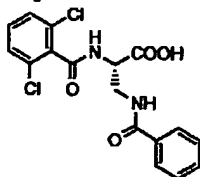
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.84 (3H, s), 3.94-4.08 (2H, m), 4.94 (1H, m), 7.07 (2H, brs), 7.24-7.39 (3H, m), 7.41-7.52 (3H, m), 7.77 (2H, d, J=7.0).

#### 【0338】実施例18

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(フェニルカルボニルアミノ)プロパン酸(18)

40 【0339】

【化86】



(18)

【0340】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(フェニルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル79mgをメタノール3mlに溶かし、氷冷下、0.1規定水酸化

353

ナトリウム水溶液2.4ml加えて2時間撹拌した。反応溶液に0.1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/ジエチルエーテルから再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(フェニルカルボニルアミノ)プロパン酸56.3mgを得た(収率74%)。

LR-MS (m/z): 381 (M+H)<sup>+</sup>

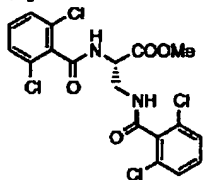
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.87 (2H, d, J=6.7), 4.99 (1H, t, J=6.7), 7.32-7.54 (6H, m), 7.80-7.85 (2H, m).

#### 【0341】実施例19

2,3-ビス((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (19)

【0342】

【化87】



(19)

【0343】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル156.8mgのジクロロメタン5ml溶液にトリエチルアミン0.348ml、2,6-ジクロロベンゾイルクロライド0.086mlを加え、室温で16.5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50:1)にて精製して、2,3-ビス((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル217.3mgを得た(収率98%)。

LR-MS (m/z): 462 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.84 (3H, s), 4.02-4.17 (2H, m), 4.91 (1H, m), 5.52 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.21-7.33 (6H, m).

#### 【0344】実施例20

2,3-ビス((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (20)

【0345】

【化88】



(20)

【0346】2,3-ビス((2,6-ジクロロフェニル)カルボ

354

ニルアミノ)プロパン酸メチル80mgをメタノール3mlに溶かし、氷冷下、0.1規定水酸化ナトリウム水溶液2ml加えて2時間撹拌した。反応溶液に0.1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/ジエチルエーテルから再沈殿して、2,3-ビス((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸50.8mgを得た(収率66%)。

LR-MS (m/z): 448 (M+H)<sup>+</sup>

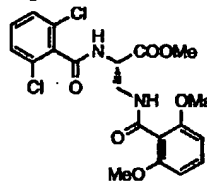
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 3.81-3.96 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.33-7.43 (6H, m).

#### 【0347】実施例21

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (21)

【0348】

【化89】



(21)

20

【0349】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル156.8mgのジクロロメタン5ml溶液にトリエチルアミン0.348ml、2,6-ジメトキシベンゾイルクロライド120.4mgを加え、室温で16.5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル195.9mgを得た(収率90%)。

LR-MS (m/z): 458 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.72 (6H, s), 3.83 (3H, s), 3.95-4.12 (2H, m), 4.97 (1H, m), 6.21 (1H, m), 6.52 (2H, d, J=8.5), 7.18 (1H, d, J=7.3), 7.21-7.33 (4H, m).

#### 【0350】実施例22

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (22)

【0351】

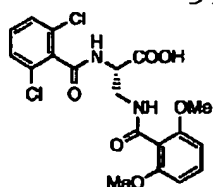
【化90】

30

40

50

355



(22)

【0352】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル81.5mgをメタノール3mlに溶かし、氷冷下、0.1規定水酸化ナトリウム水溶液4ml加えて2時間撹拌した。反応溶液に0.1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/ジエチルエーテルから再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸47.6mgを得た(収率60%)。

LR-MS (m/z): 441 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>CD, δppm): 3.75 (1H, s), 3.76 (6H, s), 3.84 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.63 (2H, d, J=8.5), 7.27-7.43 (4H, m).

#### 【0353】実施例23

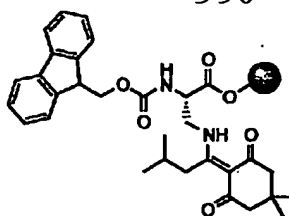
ワングレジン担持2-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルアミノ]-3-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチルアミノ]プロパン酸(23)

【0354】

【化91】

\*

356



(23)

(●はワングレジンを表し、以下、特に断りのない限り、同じ)

10 【0355】50mlのフィルター付シリンジ型反応容器にワングレジン2g(ロード量:1.3mmol/g)を加えた。レジンにN-α-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-ε-1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチル-L-ジアミノプロパン酸(3.2g, 6mmol)、ジメチルホルムアミド(20ml)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.0ml, 6.6mmol)を加えて、4日間振盪した。レジンを濾過し、ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン(それぞれ20ml、5回ずつ)で洗浄し、真空乾燥を行い、表題化合物(3.2g, 最大ロード量0.81mmol/g)を得た。

#### 【0356】実施例24

実施例23と同様にして、表142記載の化合物24を得た。

【0357】

【表142】

\*

表142

実施例	化合物番号	化合物	出発原料
24	24		実施例23; N-α-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-ε-1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチル-L-ジアミノプロパン酸

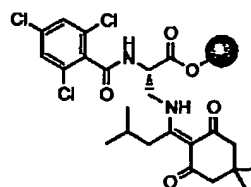
#### 【0358】実施例25

ワングレジン担持2-(2,4,6-トリクロロベンゾイルアミノ)-3-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチルアミノ]プロパン酸(25)

【0359】

【化92】

40※



(25)

※

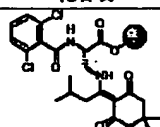
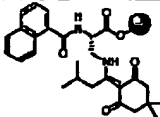
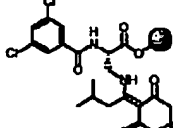
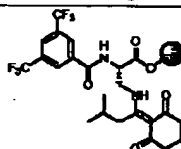
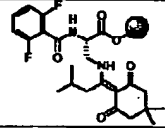
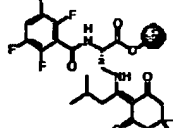
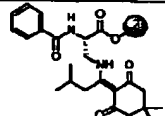
【0360】マイクロカン(96個)にワングレジン担持2-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルアミノ]-3-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチルアミノ]プロパン酸(20mgずつ, ca 16μmol)を入れた。500mlフラスコにマイ

50

357

クロカン (96個)、20%ピペリジン塩化メチレン溶液 (100 ml) を加えた。混合物を室温で1時間振盪した。濾過後、レジンをジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン (それぞれ100 ml、5回ずつ) で洗浄し、真空乾燥した。マイクロカン (12個) に塩化メチレン (12 ml)、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド (560  $\mu$ l, 3.6 mmol)、トリエチルアミン (830  $\mu$ l, 5.4 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間浸透し、濾過した。レジンをジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン (それぞれ10 ml、5回ずつ) で洗浄し、真空乾

表143

化合物番号	化合物	出発原料
26		実施例25; 2,6-ジクロロベンゾイルクロリド
27		実施例25; 1-ナフトイルクロリド
28		実施例25; 3,5-ジクロロベンゾイルクロリド
29		実施例25; 3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド
30		実施例25; 2,6-ジフルオロベンゾイルクロリド
31		実施例25; 2,3,5,6-テトラフルオロベンゾイルクロリド
32		実施例25; ベンゾイルクロリド

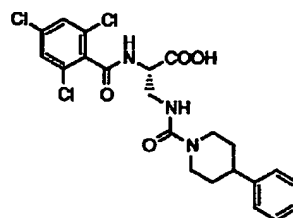
## 【0362】実施例26

2-(2,4,6-トリクロロベンゾイルアミノ)-3-((2,4,8-トリアザ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニルスビロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (33)

【0363】

【化93】

※



(33)

※

【0364】ワングレジン担持2-(2,4,6-トリクロロベンゾイルアミノ)-3-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシ

358

\* 燥を行い、表題化合物を得た。同様にして2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリドの代わりに、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド、1-ナフトイルクロリド、3, 5-ジクロロベンゾイルクロリド、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、2, 6-ジフルオロベンゾイルクロリド、2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリドを用いて反応を行い、表143記載の化合物を得た。

【0361】

【表143】

359

クロヘキ-1-イリデン)-3-メチルブチルアミノ]アロバン酸が詰められたマイクロカン(1個)に2%ヒドラジン-水和物/ジメチルホルムアミド溶液(1ml)を加えた。混合物を室温で1時間振盪した。濾過後、レジンをジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン(それぞれ2ml、5回ずつ)で洗浄し、真空乾燥した。レジンにクロロホルミックアシッド4-ニトロフェニルエステル(60mg, 0.3mmol)とジソプロピルエチルアミン(52μl, 0.3mmol)の塩化メチレン-テトラヒドロフラン(1:1混合溶媒、1ml)溶液を加え、室温で20分間浸透した。濾過後、塩化メチレン-テトラヒドロフラン(1:1混合溶媒、2ml、3回)で洗浄し、真空乾燥した。レジンに4-フェニルピペリジン(32mg, 0.2mmol)とトリエチルアミン(28μl, 0.2mmol)のジメチルホルムアミド(1ml)溶液を加えて、室温で20分間振盪した。濾過後、レジンをジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン(それぞれ2ml、5回ずつ)で洗浄し、真空乾燥した。レジンに10%トリフルオロ酢酸/塩化メチレン溶液(2ml)を加えて30分間振盪した。濾過後、レジンを塩化メチレン(1ml、2回)で洗浄し、濾液を集めて濃縮後、真空乾燥し、表題化合物を得た。

LC-MSデータ

カラム: Xterra ODS 5μm, 4.6×50mm (Waters)

展開溶媒: 0.1%ギ酸水溶液: 0.1%ギ酸アセトニトリル溶液=90:10(0min)→10:90(3-5min)

MS (m/z) (M+H)<sup>+</sup> = 498

保持時間: 4.60 min

#### 【0365】実施例27: ライブラリー構築

実施例25で使用する酸クロリドとして、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド、1-ナフトイルクロリド、3,5-ジクロロベンゾイルクロリド、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、2,6-ジフルオロベンゾイルクロリド、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド、2,3,5,6-テトラフルオロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリドを用い、実施例26で使用するアミン試薬として4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリル)-ピペリジン、1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン、ニペコチン酸、4-フェニルピペリジン、4-ベンジルピペリジン、4-ヒペリジンエタノール、4-(1-ピロリジン)-ピペリジン、トランス-デカヒドロイソキノリン、メチルイソニペコチン酸エステル、ピペリジン、4-アミノ-1-N-Boc-ピペリジンを用いてスプリット&アール法により、下記表に示した化合物を合成した。

【0366】同様に、(A)~(E)の組み合わせでスプリット&アール法により、下記表に示した化合物を合成した。

【0367】(A) 酸クロリドとして、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド、1-ナフトイルクロリド、3,5-ジクロロベンゾイルクロリド、3,5-ビス(トリフルオロメチ

360

ル)ベンゾイルクロリド、2,6-ジフルオロベンゾイルクロリド、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド、2,3,5,6-テトラフルオロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリド、アミン試薬として、1-(2-アミノエチル)ピロリジン、1-アミノ-2-プロパノール、1-フェニルピペラジン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルアミン、3-フェニルプロピルアミン、ジイソブチルアミン、イソプロピルアミン、モルホリン、n-ペンチルアミン、ピロリジン、4-フルオロフェネチルアミン、3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンの組み合わせ。

【0368】(B) 酸クロリドとして、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリド、2,3,5,6-テトラフルオロベンゾイルクロリド、1-ナフトイルクロリド、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド、2,6-ジフルオロベンゾイルクロリド、シクロアロパンカルボニルクロリド、o-トルオイルクロリド、o-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、p-トルオイルクロリド、ヒバロイルクロリド、p-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、m-トルオイルクロリド、3,5-ジニトロベンゾイルクロリド、4-ビフェニルカルボニルクロリド、シクロヘキサンカルボニルクロリド、アミン試薬として、ジベンジルアミン、N-ベンジルエタノールアミン、3-アミノベンジルアルコール、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、2,2,6,6-テトラメチル-4-ヒペリドンオキシム、N-メチルフェネチルアミン、シクロヘプタチルアミン、3,5-ジメチルピペリジン、イソインドリン、フルフリルアミン、N-メチルトリアタミン、1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの組み合わせ。

【0369】(C) 酸クロリドとして4-メトキシベンゾイルクロリド、2,6-ジメトキシベンゾイルクロリド、3-シクロペンチルプロピオニルクロリド、4-クロロブチリルクロリド、4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリド、アミン試薬として4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリル)-ピペリジン、1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン、4-フェニルピペリジン、4-ベンジルピペリジン、1-フェニルピペラジン、モルホリン、4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩、4-ベンゾイルピペリジン塩酸塩、4-シアノ-4-フェニルピペリジン塩酸塩、4-ヒペリドン1水和物塩酸塩、3-ピコリルアミンの組み合わせ。

【0370】(D) 酸クロリドとしてo-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、p-トルイルクロリド、p-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、ヒバロイルクロリド、シクロアロパンカルボニルクロリド、o-トルオイルクロリド、4-ビフェニルカルボニルクロリド、シクロヘキサンカルボニルクロリド、アミン試薬としてジベンジルアミン、N-ベンジルエタノールアミン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、N-メチルフェネチ

## 361

ルアミン、シクロヘプチルアミン、イソインドリン、ピロリジン、*n*-ベンチルアミン、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン、4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、2, 5-ジメチルピロリジン、4-フェニルピペリジンの組み合わせ。

【0371】(E) 酸クロリドとして2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリド、1-ナフトイルクロリド、*tert*-ブチルアセチルクロリド、シクロペンタンカルボニルクロリド、シクロベンチルアセチルクロリド、フェニルアセチルクロリド、ヒドロシナモイルクロリド、シンナモイルクロリド、ジフェニルアセチルクロリド、ベンジルオキシアセチルクロリド、3, 3-ジメチルアクリロイルクロリド、トランス-2-フェニル-1-シクロアロパンカルボニルクロリド、1-アダマンタンカルボニルクロリド、(1*S*)-(−)-カンフェニルアセチルクロリド、4-クロロフェノキシアセチルクロリド、アミン試薬としてジベンジルアミン、*N*-ベンジルエタノールアミン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、*N*-メチルフェネチルアミン、シクロヘプチルアミン、イソインドリン、4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、2, 5-ジメチルピロリジン、4-ベンゾイルピペリジン塩酸塩、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩、4-シ

## 362

アノ-4-フェニルピペリジン塩酸塩、4-ピペリドン1水和物塩酸塩の組み合わせ。

【0372】また、実施例25で使用する原料として、ワングレジン担持2-(2,4,6-トリクロロベンゾイルアミノ)-3-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチルアミノ]ブタン酸(24)、酸クロリドとして2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド、2, 6-ジフルオロベンゾイルクロリド、実施例26で使用するアミン試薬として4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)-ピペリジン、1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン、4-フェニルピペリジン、4-ベンジルピペリジン、1-フェニルピペラジン、モルホリン、4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩、4-ベンゾイルピペリジン塩酸塩、4-シアノ-4-フェニルピペリジン塩酸塩、4-ピペリドン1水和物塩酸塩、3-ピコリルアミンの組み合わせで、下記表に示した化合物を合成した。

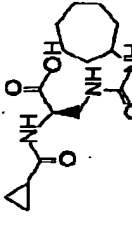
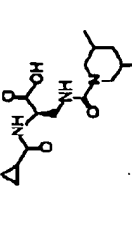
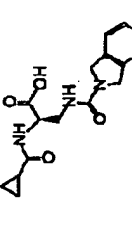
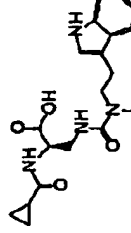
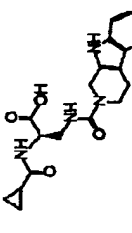
【0373】以下、上記方法により合成した化合物を、表144~206に記載する。

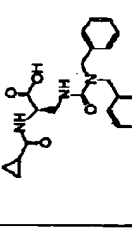
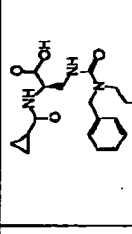
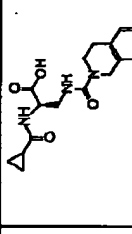
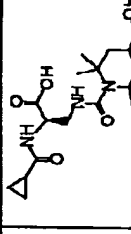
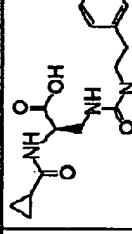
【0374】

【表144】

363

364

MO_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
371		3.69	312
372		3.73	312
373		3.49	318
375		4.19	373
376		4.21	371

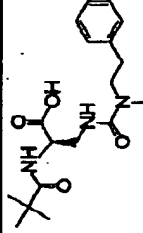
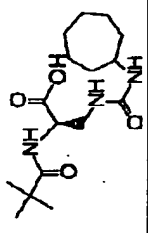
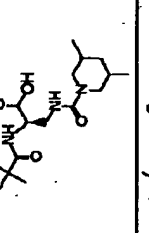
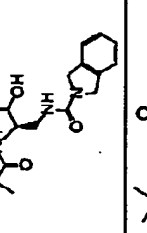
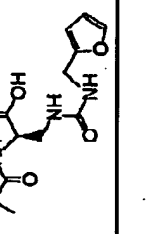
MO_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
365		4.21	398
366		3.33	350
368		3.65	332
369		0.45	369
370		3.71	334

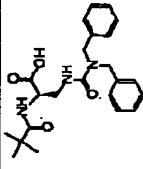
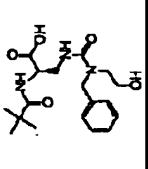
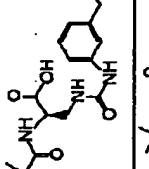
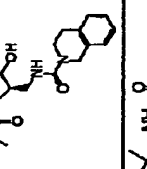
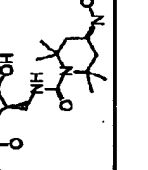
【0375】

\* \* 【表145】

365

366

MOL_ID	Structure	retention time	MS/MS(m/z)→
418		4.61	448
419		4.65	424
420		4.71	424
421		4.45	430
422		4.23	408

MOL_ID	Structure	retention time	MS/MS(m/z)→
413		5.03	508
414		4.27	462
415		4.03	434
416		4.55	444
417		3.47	481

【0376】

\* \* 【表146】



367

368

Ref. ID	Structure	retention time	MS(m/z)H <sup>+</sup>
476		4.45	438
477		3.25	473
478		4.49	489
479		4.69	419
480		4.67	418

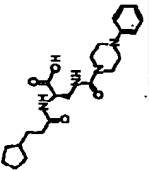
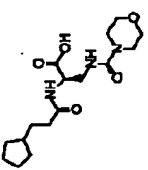
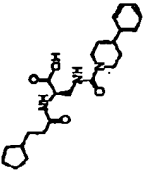
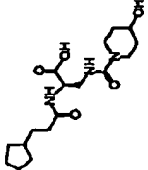
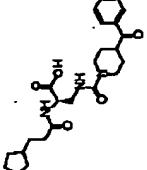
Ref. ID	Structure	retention time	MS(m/z)H <sup>+</sup>
423		4.53	485
424		4.59	483
476		4.89	500
474		4.19	454
475		3.80	428

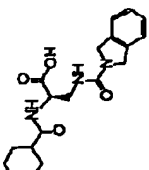
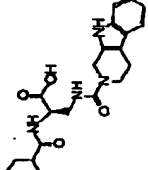
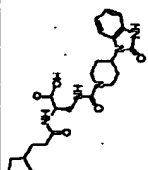
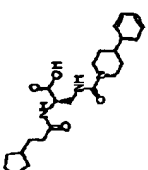
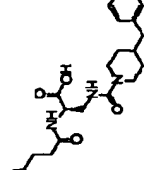
【0377】

\* \* 【表147】

369

370

MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(A-B)
549		4.14	417
550		3.54	342
551		4.47	414
552		3.42	356
553		4.28	444

MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(A-B)
481		4.33	422
484		4.85	478
545		3.88	472
547		4.51	416
548		4.89	430

【0378】

\* \* 【表148】

371

372

MOI_ID	Structure	retention time	MS/MS (M+H) <sup>+</sup>
507		4.18	354
509		3.17	286
520		3.81	302
521		3.71	369
502		4.55	374

MOI_ID	Structure	retention time	MS/MS (M+H) <sup>+</sup>
554		4.36	441
555		3.82	354
556		2.97	363
561		3.56	367
565		3.88	424

【0379】

\* \* 【表149】

373

374

MOI_ID	Structure	retention time	MS/MS(M+H) <sup>+</sup>
608		4.3	359
609		3.27	298
610		3.8	360
623		3.43	312
624		3.88	328

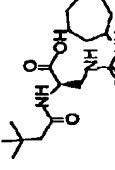
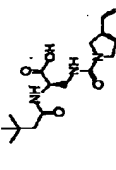
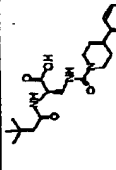
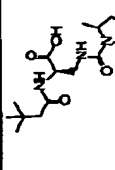
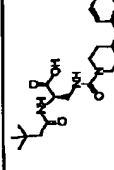
MOI_ID	Structure	retention time	MS/MS(M+H) <sup>+</sup>
603		8.68	314
604		4.19	378
605		1.48	270
606		3.48	286
607		0.43	353

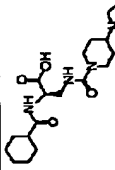
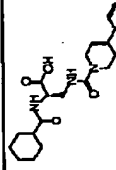
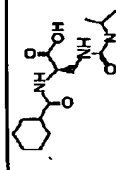
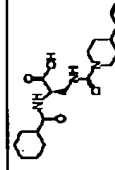
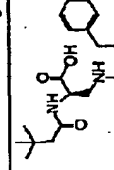
【0380】

\* \* 【表150】

375

376

MOI_ID	Structure	retention time	MS (m/z) [M+H] <sup>+</sup>
881		4.09	342
882		8.88	348
883		4.25	385
884		3.75	328
885		4.05	418

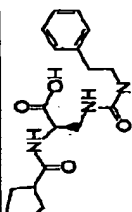
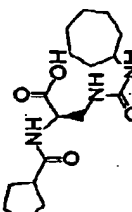
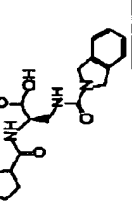
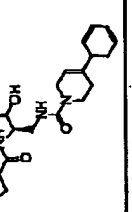
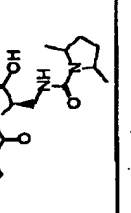
MOI_ID	Structure	retention time	MS (m/z) [M+H] <sup>+</sup>
825		1.48	386
826		4.73	400
827		3.82	340
828		4.28	402
850		4.07	394

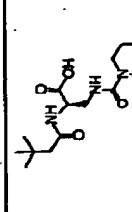
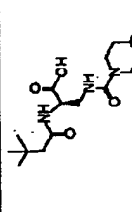
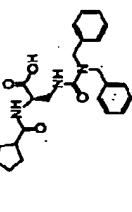
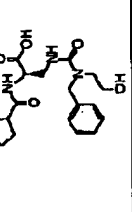
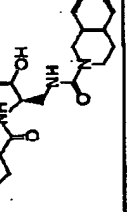
【0381】

\* 40 \* 【表151】

377

378

mol_id	Structure	retention time	MS/MS (M+H) <sup>+</sup>
682		3.99	382
683		3.97	340
684		3.78	346
685		4.17	386
686		3.67	328

mol_id	Structure	retention time	MS/MS (M+H) <sup>+</sup>
686		2.83	830
688		2.97	328
689		4.46	424
690		3.83	378
691		3.91	360

【0382】

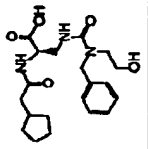
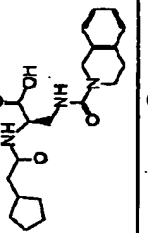
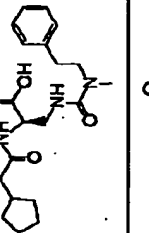
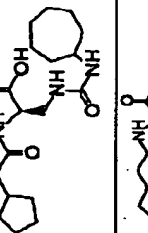
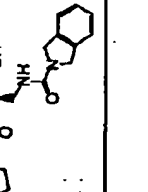
\* \* 【表152】

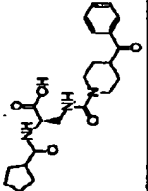
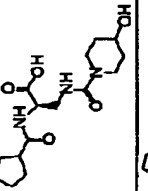
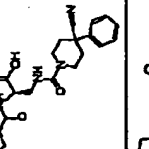
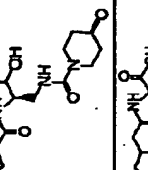
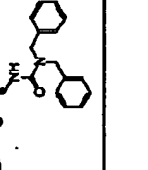
(191)

特開2003-277340

379

380

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(+10)
672		3.79	392
673		4.05	374
674		4.13	376
675		4.11	354
676		3.91	360

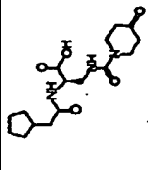
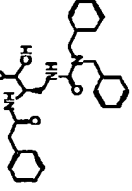
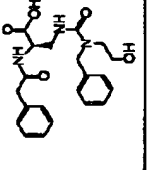
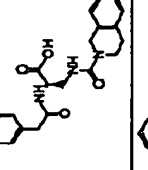
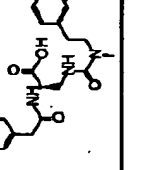
MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(+10)
667		3.98	416
668		1.63	326
669		4.05	418
670		2.75	326
671		4.59	438

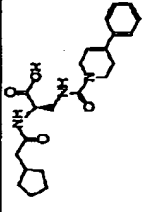
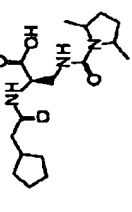
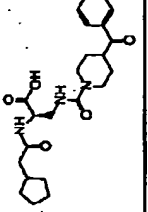
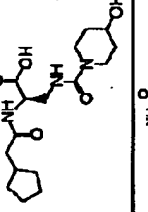
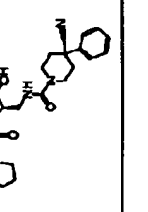
【0383】

\* \* 【表153】

381

382

INO_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(+H) <sup>+</sup>
682		3.17	340
683		4.47	448
684		3.89	400
685		3.97	382
686		4.07	384

INO_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(+H) <sup>+</sup>
677		4.27	400
678		3.85	340
679		4.07	430
680		3.03	342
681		4.17	427

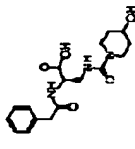
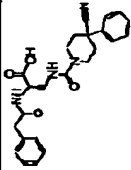
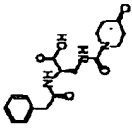
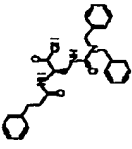
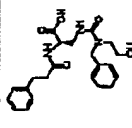
【0384】

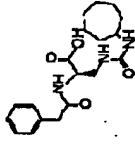
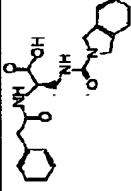
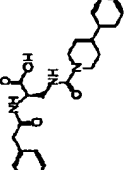
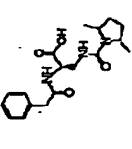
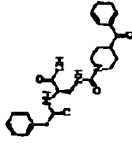
\* \* 【表154】



383

384

MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(U-H)
692		2.75	350
693		4.08	435
694		2.98	348
695		4.58	460
696		3.53	414

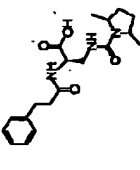
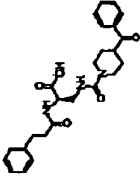
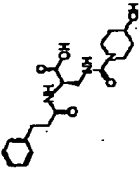
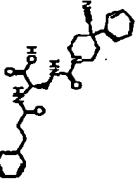
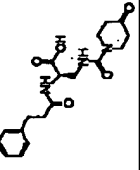
MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(U-H)
697		4.03	382
698		3.81	388
699		4.19	408
690		3.75	348
691		4.01	438

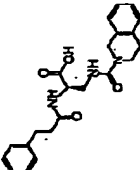
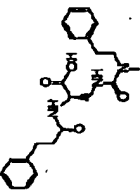
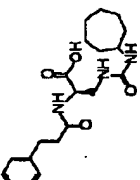
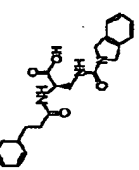
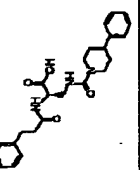
【0385】

\* 40 \* 【表155】

385

386

WCL ID	Structure	retention time	MS(m/z)4+H <sup>+</sup>
702		3.91	362
703		4.15	452
704		3.21	384
705		4.21	448
706		3.31	362

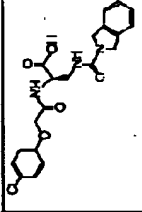
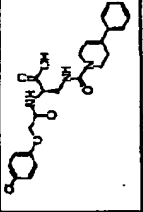
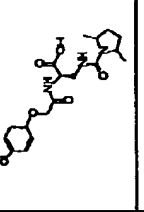
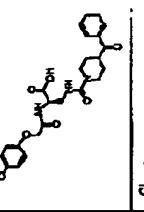
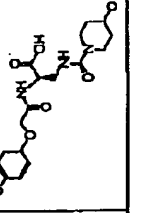
WCL ID	Structure	retention time	MS(m/z)4+H <sup>+</sup>
697		4.11	386
698		4.17	398
699		4.17	376
700		3.97	382
701		4.31	422

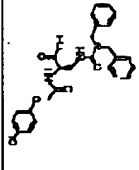
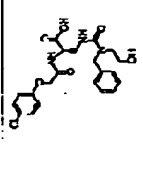
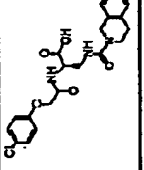
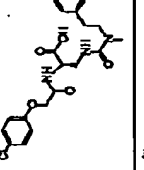
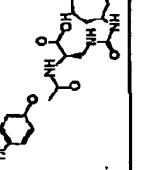
【0386】

\* \* 【表156】

387

388

NOL ID	Structure	retention time	MS (m/z) (M+H) <sup>+</sup>
712		4.19	418
713		4.67	458
714		4.19	398
715		4.33	488
716		3.5	400

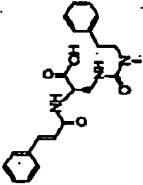
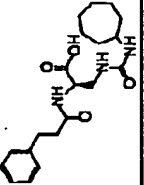
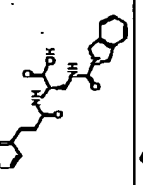
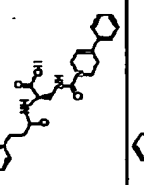
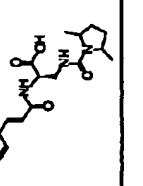
NOL ID	Structure	retention time	MS (m/z) (M+H) <sup>+</sup>
707		4.77	488
708		4.06	450
709		4.33	432
710		4.48	434
711		4.46	412

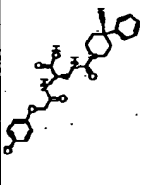
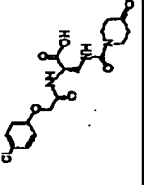
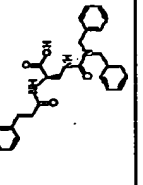
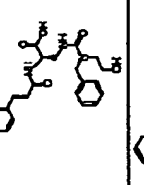
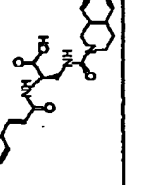
【0387】

\* 40 \* 【表157】

389

390

MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(%rel)
722		4.10	398
723		4.19	374
724		4.05	380
725		4.99	420
726		3.97	360

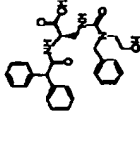
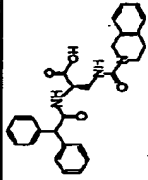
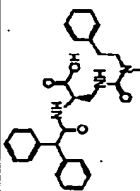
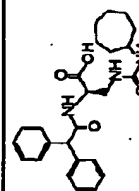
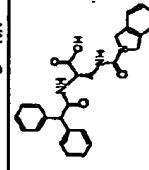
MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(%rel)
717		4.43	486
718		3.83	398
719		4.69	468
720		3.87	412
721		4.15	394

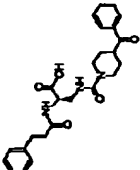
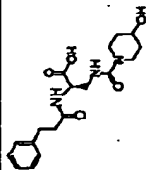
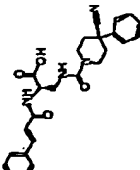
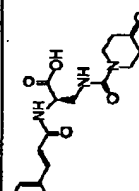
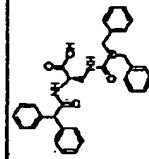
【0388】

\* \* 【表158】

391

392

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
732		4.21	478
733		3.81	458
734		4.55	460
735		4.57	438
736		4.33	444

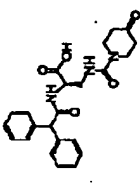
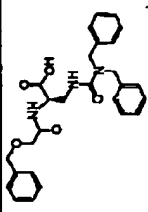
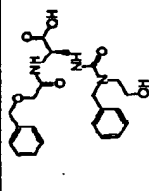
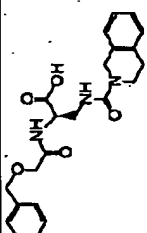
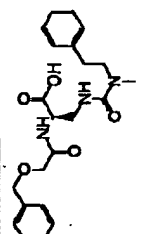
MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
727		4.16	460
728		3.53	362
729		4.21	447
730		3.43	360
731		4.85	522

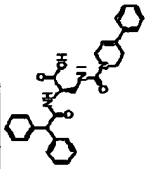
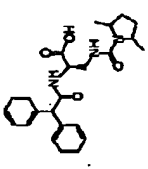
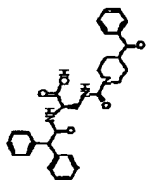
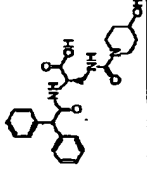
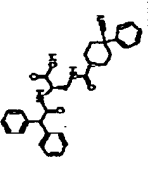
【0389】

\* \* 【表159】

393

394

mol_id	Structure	retention time	MS(m/z)(%rel)
742		3.79	424
743		4.61	478
744		3.87	430
745		4.13	412
746		4.19	414

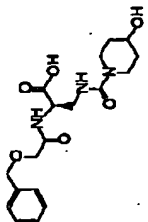
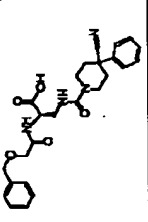
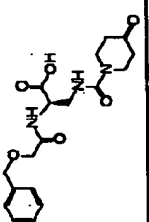
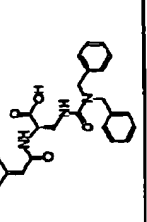
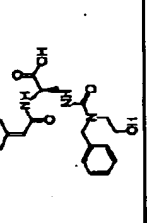
mol_id	Structure	retention time	MS(m/z)(%rel)
737		4.68	484
738		4.35	424
739		4.48	514
740		3.87	425
741		4.55	511

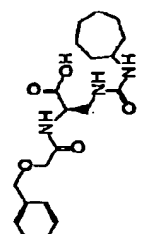
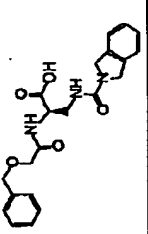
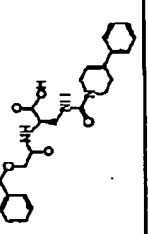
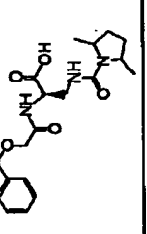
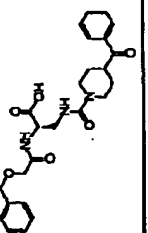
【0390】

\* \* 【表160】

395

396

UOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(10 <sup>4</sup> )
762		3.25	380
763		4.23	465
764		3.37	378
765		4.35	410
768		3.51	364

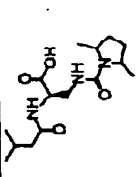
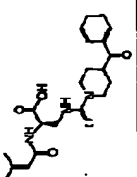
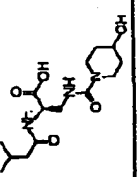
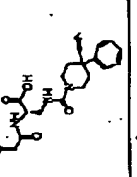
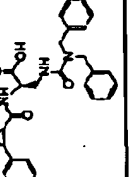
UOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(10 <sup>4</sup> )
747		4.21	382
748		3.99	398
749		4.35	438
760		3.95	378
751		4.17	488

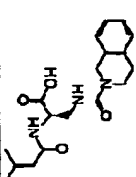
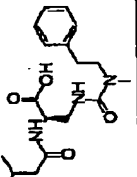
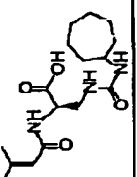
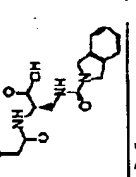
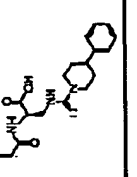
【0391】

\* \* 【表161】

397

398

INCID	Structure	retention time	MS (m/z) (M+H) <sup>+</sup>
762		3.87	312
763		3.87	402
764		1.39	314
765		3.08	399
767		4.71	472

INCID	Structure	retention time	MS (m/z) (M+H) <sup>+</sup>
757		3.65	346
758		3.87	348
759		3.87	526
760		3.69	332
761		4.07	372

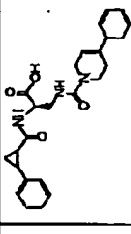
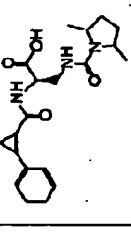
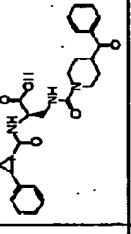
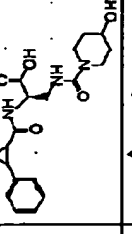
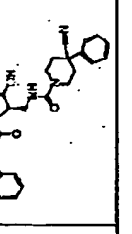
【0392】

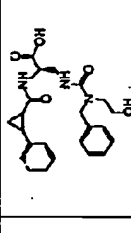
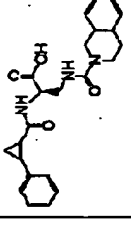
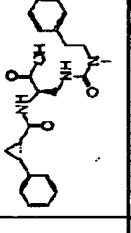
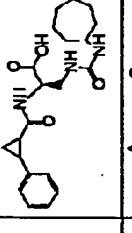
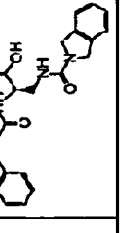
\* 40 \* 【表162】



399

400

MOI_ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
778		4.49	434
774		4.04	374
775		4.25	484
776		3.41	378
777		4.31	401

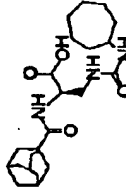
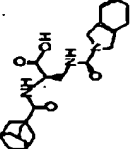
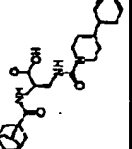
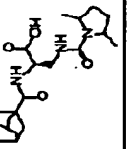
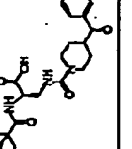
MOI_ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
768		3.97	428
769		4.28	406
770		4.28	410
771		4.28	398
772		4.11	394

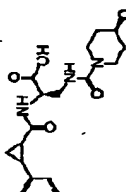
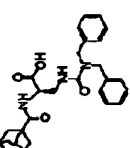
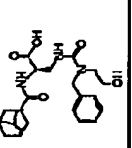
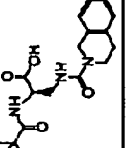
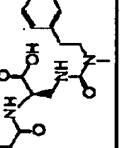
【0393】

\* 40 \* 【表163】

401

402

MOI ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
783		4.67	408
784		4.31	412
785		4.69	482
786		4.31	692
787		4.47	482

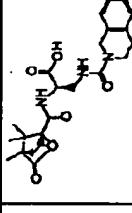
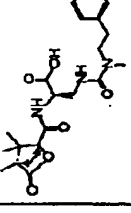
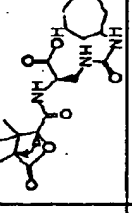
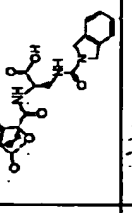
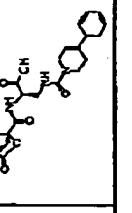
MOI ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
776		3.53	374
779		5.07	493
780		4.15	444
781		4.47	438
782		4.53	428

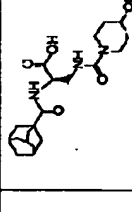
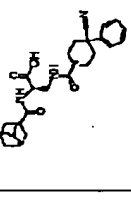
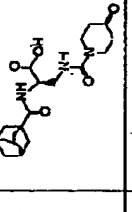
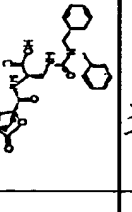
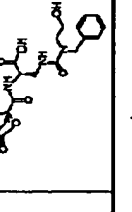
【0394】

\* \* 【表164】

403

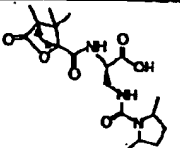
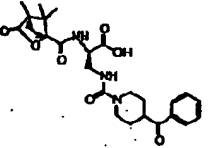
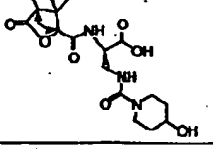
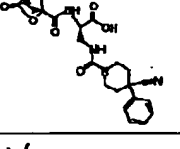
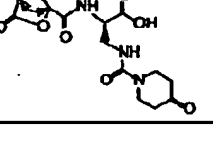
404

Mol_ID	Structure	retention time	MS (m/z) (M+H) <sup>+</sup>
783		3.78	440
784		4.15	442
785		4.11	420
786		4.15	420
787		3.97	468

Mol_ID	Structure	retention time	MS (m/z) (M+H) <sup>+</sup>
788		3.60	384
789		4.33	478
790		3.89	382
791		4.89	504
792		3.65	453

【0395】

\* \* 【表165】

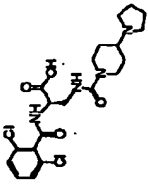
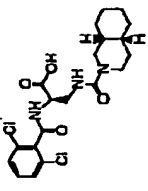
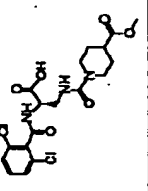
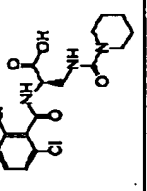
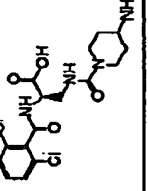
MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
798		4.79	406
799		4.13	496
800		3.94	408
801		4.39	496
802		4.79	406

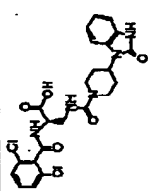
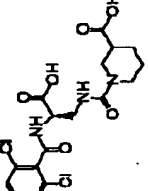
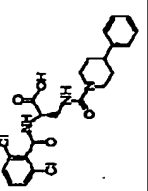
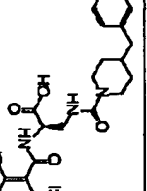
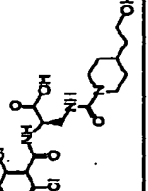
【0396】

\* \* 【表166】

407

408

MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
108		0.98	457
108		4.42	442
110		3.82	448
111		3.74	388
112		0.84	403

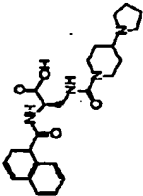
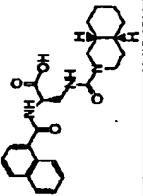
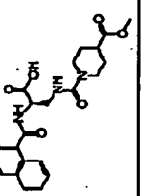
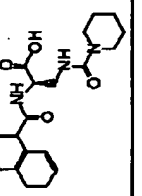
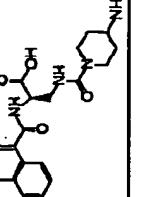
MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
101		3.68	520
104		3.94	432
105		4.92	464
106		4.5	478
107		3.82	492

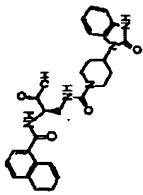
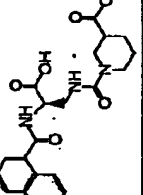
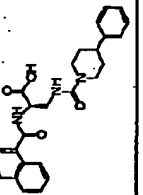
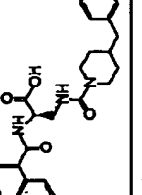
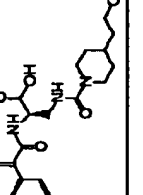
【0397】

\* \* 【表167】

409

410

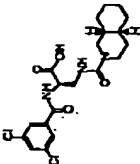
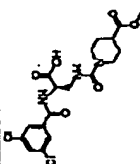
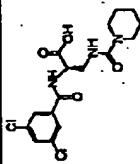
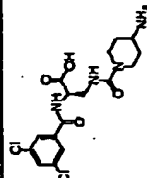
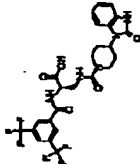
mol_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
120		2.97	439
121		4.58	424
122		3.84	428
123		3.98	370
124		2.09	385

mol_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
113		3.82	502
116		3.86	414
117		4.44	448
118		4.82	460
119		3.54	414

【0398】

\* \* 【表168】

412

MOL_ID	Structure	retention time	MS/frag (m/z)
133		5.01	442
134		4.12	446
135		4.32	388
136		3.11	403
137		4.28	588

IND_ID	Structure	reaction time	MS/MS (m/z)
125		4.04	520
129		4.79	484
130		4.99	478
131		3.8	432
132		3.27	457

413

414

COL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(rel.%)
146		4.4	314
147		4.6	456
148		3.41	471
149		3.64	466
153		4.18	432

COL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(rel.%)
141		3.03	332
142		5.21	546
143		4.08	500
144		3.64	525
145		5.23	510

【0400】

\* \* 【表170】



415

416

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(%+H)+
159		3.56	385
160		3.56	371
161		3.92	554
164		3.72	469
166		4.63	612

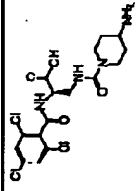
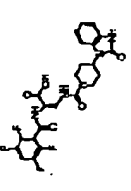
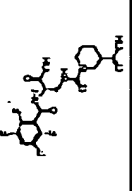
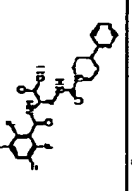
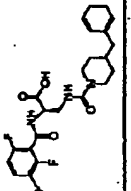
MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(%+H)+
164		4.36	446
165		3.07	400
168		0.52	425
167		4.28	410
166		3.44	414

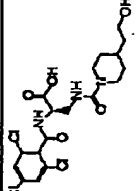
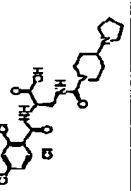
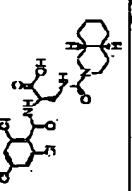
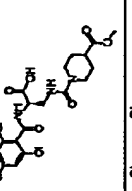
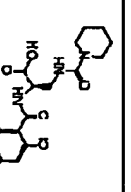
【0401】

\* \* 【表171】

417

418

NO. ID	Structure	retention time	MS (m/z) (base)
172		2.51	497
173		3.74	525
176		4.02	497
177		4.33	469
178		4.56	482

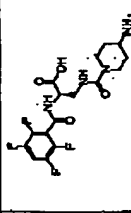
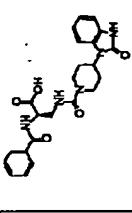
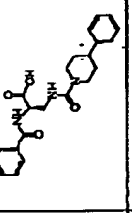
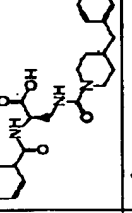
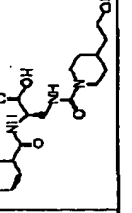
NO. ID	Structure	retention time	MS (m/z) (base)
167		3.64	468
168		3.03	481
169		4.74	476
170		3.94	480
171		4.05	422

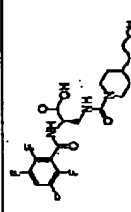
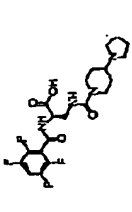
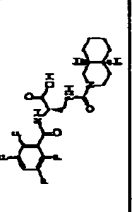
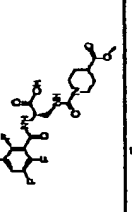
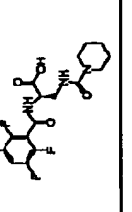
【0402】

\* \* 【表172】

419

420

SEQ_ID	Structure	retention time	MS (m/z) (4.10)
184		0.8	407
185		3.6	463
189		4.22	397
180		4.42	410
181		3.23	364

SEQ_ID	Structure	retention time	MS (m/z) (4.10)
179		3.38	438
180		1.2	461
181		4.6	446
182		3.7	450
183		3.82	392

【0403】

\* 40 \* 【表173】

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(%+)
197		1.02	417
198		2.41	378
199		3.88	485
200		4.18	450
201		4.16	438

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(%+)
192		0.9	386
193		4.34	374
194		3.64	378
195		3.84	320
196		0.61	335

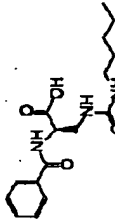
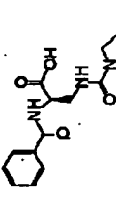
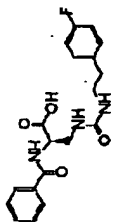
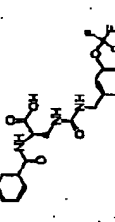
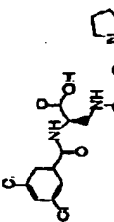
424

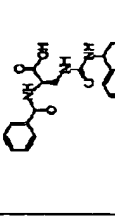
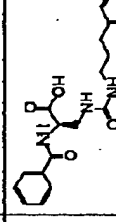
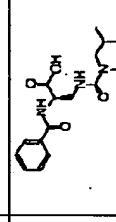
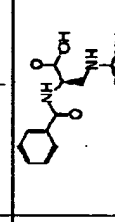
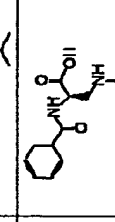
MOL_ID	Structure	retention time	MS/MS(m/z)
207		4.08	442
208		4.3	484
209		0.78	349
210		2.18	310
211		3.84	307

MOI_ID	Structure	retention time	MS (m/z) (4-40)
202		4.59	432
203		3.44	362
204		3.13	390
205		3.88	390
208		3.46	374

425

426

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(%rel)
217		3.04	322
218		3.36	306
219		3.88	374
220		4.26	436
221		3.25	417

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(%rel)
212		4.14	362
213		4.36	370
214		4.4	364
215		3.89	264
216		3.05	322

【0406】

\* 40\* 【表176】

427

428

MOI ID	Structure	retention time	MS (m/z) (M+H) <sup>+</sup>
229		4.53	360
230		4.06	374
231		4.52	442
232		4.72	494
233		1.18	421

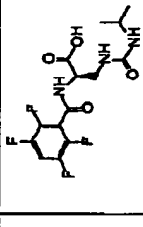
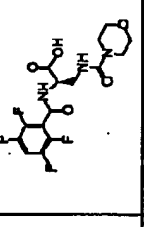
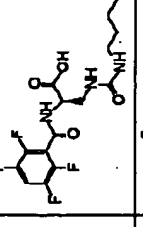
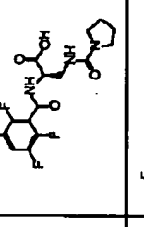
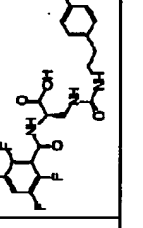
MOI ID	Structure	retention time	MS (m/z) (M+H) <sup>+</sup>
223		4.48	465
225		4.9	488
226		5.11	432
227		4.1	582
228		3.82	390

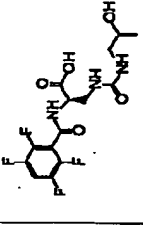
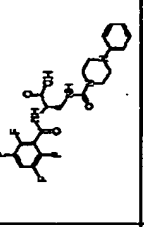
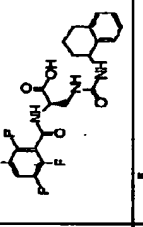
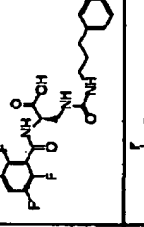
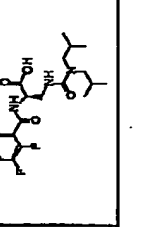
【0407】

\* \* 【表177】

429

430

MO_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M-H) <sup>+</sup>
239		3.58	388
240		3.23	394
241		4.12	394
242		3.58	378
243		4.14	448

MO_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M-H) <sup>+</sup>
234		2.89	382
235		4.02	460
236		3.88	454
237		4.24	442
238		4.66	438

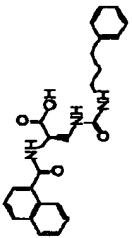
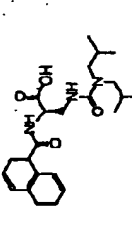
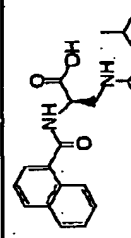
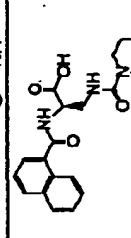
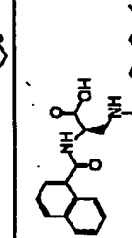
【0408】

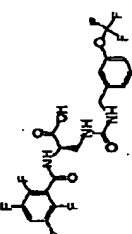
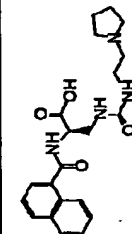
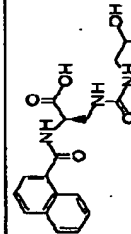
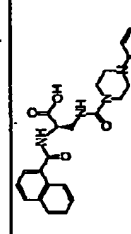
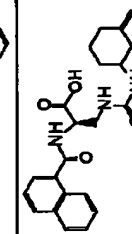
\* \* 【表178】



431

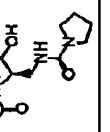
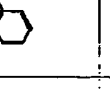
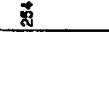


432

MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>
249		4.3	420
250		4.64	414
251		3.76	344
252		3.52	372
253		4.16	372

MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>
244		4.38	408
245		2.85	399
246		3.34	360
247		4.12	447
248		4.35	432

434

MOL_ID	Structure	retention time	USMAGS3-17-1
260		4.48	404
261		4.42	472
262		4.25	480
263		3.84	396
264		3.82	424

mol. wt.	structure	retention time	MS (m/z)
254		3.72	355
256		4.22	424
258		4.44	476
258		3.41	412
259		4.28	488

435

436

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)
270		3.94	446
271		4.76	533
272		4.88	518
273		4.86	506
274		5.31	500

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)
266		4.28	424
268		3.84	408
267		4.32	476
269		4.64	528
268		5.54	485

【0411】

\* \* 【表181】

437

438

MOI_ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
280		4.93	662
281		0.85	385
282		1.24	348
283		3.78	433
284		4.08	418

MOI_ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
276		4.38	430
278		4.14	453
277		4.78	455
278		4.35	442
279		4.74	510

【0412】

\* 40 \* 【表182】

439

440

MOI ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
280		3.19	342
291		3.64	410
292		4.2	462
293		4.59	500
294		5.78	464

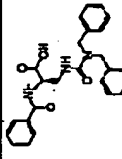
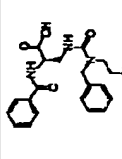
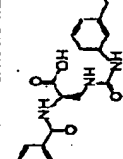
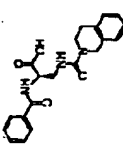
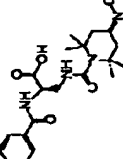
MOI ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
285		4.04	408
286		4.34	400
287		3.17	380
288		2.27	358
289		3.88	358

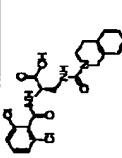
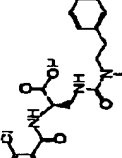
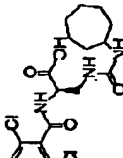
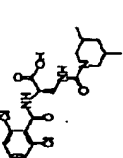
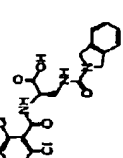
【0413】

\* \* 【表183】

441

442

MO_ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
305		4.5	432
306		3.7	386
307		3.88	388
308		4	388
309		1.2	405

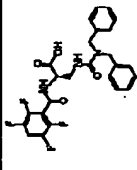
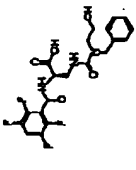
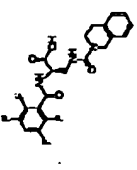
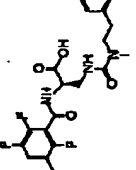
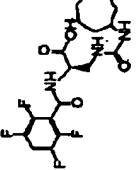
MO_ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
298		4.08	439
299		4.16	438
299		4.12	416
300		4.2	416
301		3.84	422

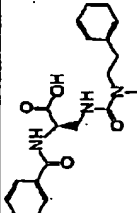
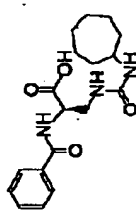
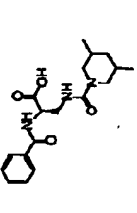
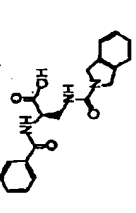
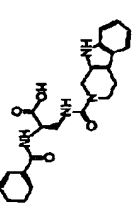
【0414】

\* \* 【表184】

443

444

MOL_ID	Structure	retention time	MS (m/z) (+10)
317		4.84	504
318		3.88	455
320		4.16	440
322		4.24	442
323		4.22	420

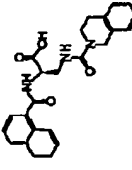
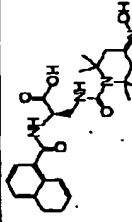
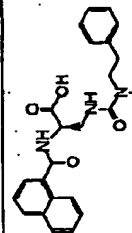
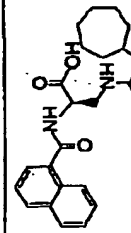
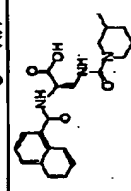
MOL_ID	Structure	retention time	MS (m/z) (+10)
310		4.06	370
311		4.1	348
312		4.12	348
313		3.86	354
316		4.54	407

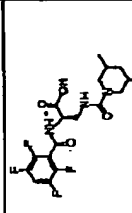
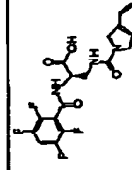
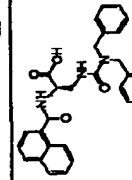
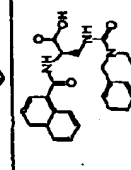
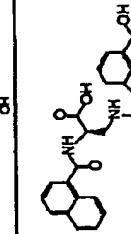
【0415】

\* 40\* 【表185】

445

446

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
332		4.24	418
333		3.11	435
334		4.3	420
335		4.32	398
336		4.58	398

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
324		4.28	420
325		4.02	426
329		4.72	482
330		3.96	436
331		3.58	406

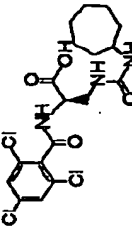
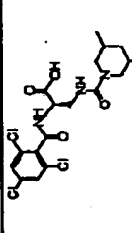
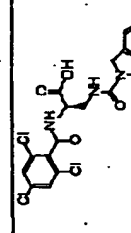
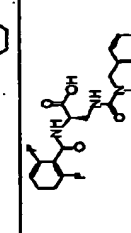
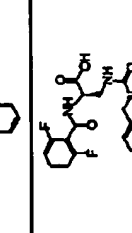
【0416】

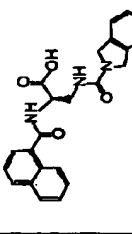
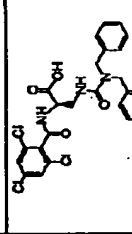
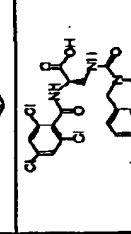
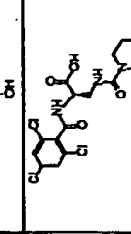
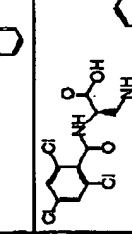
\* \* 【表186】



447

448

MOI_ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
347		4.43	450
348		4.51	450
349		4.23	458
353		4.47	468
354		3.83	422

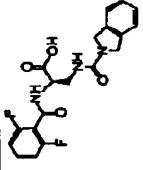
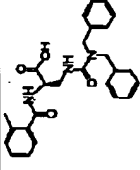
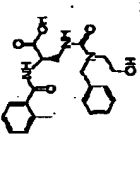
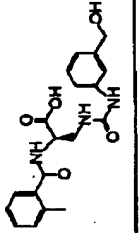
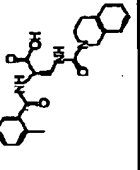
MOI_ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
337		4.1	404
341		4.91	534
342		4.08	488
344		4.98	470
346		4.48	472

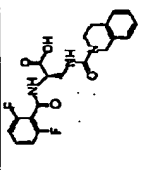
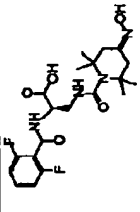
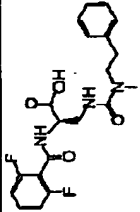
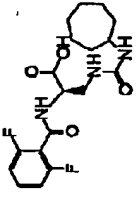
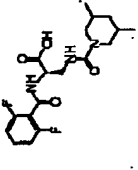
【0417】

\* \* 【表187】

449

450

MOL_ID	Structure	retention time	MS [m/z] (M+H) <sup>+</sup>
361		3.79	360
377		4.57	446
378		3.75	400
379		3.43	372
380		4.05	382

MOL_ID	Structure	retention time	MS [m/z] (M+H) <sup>+</sup>
366		3.95	404
367		0.86	441
368		4.01	408
369		3.99	384
380		4.05	384

【0418】

\* \* 【表188】

451

452

MO_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
388		4.15	421
389		4.67	446
390		3.87	400
391		3.59	372
392		4.17	382

MO_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
381		1.67	419
382		4.13	384
383		4.15	382
384		4.17	382
385		3.01	368

【0419】

\* \* 【表189】

453

454

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)( $10^{-4}$ )
398		4.03	346
399		4.17	423
400		4.23	421
401		4.71	522
402		3.89	476

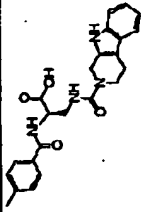
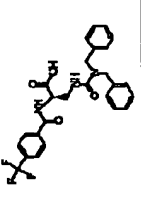
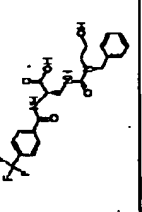
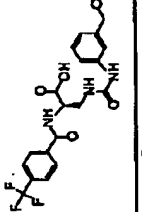
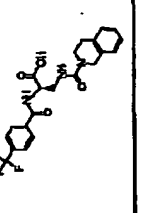
MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)( $10^{-4}$ )
393		2.79	419
394		4.23	384
395		4.25	382
396		4.29	382
397		4.03	388

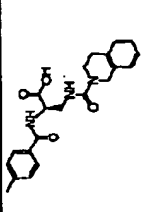
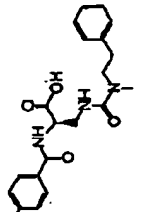
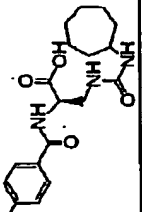
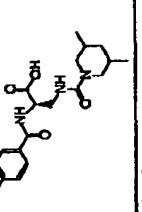
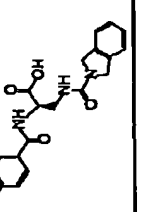
【0420】

\* \* 【表190】

455

456

MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>
412		4.83	487
425		4.68	438
426		3.81	382
427		3.48	384
428		4.08	374

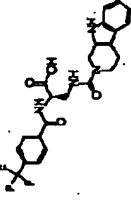
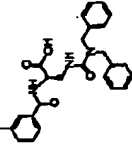
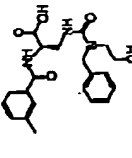
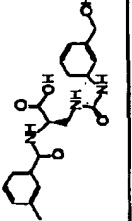
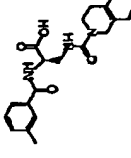
MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>
404		4.31	458
408		4.37	460
407		4.43	438
406		4.47	438
409		4.17	444

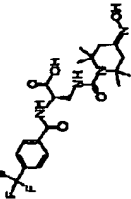
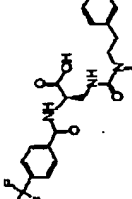
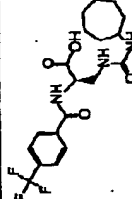
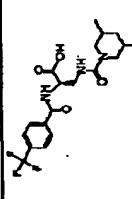
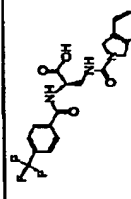
【0421】

\* \* 【表191】

457

458

NO. ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
436		4.71	413
437		4.85	500
438		9.89	454
439		3.57	486
440		4.15	436

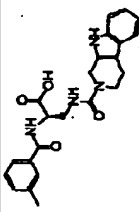
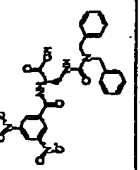
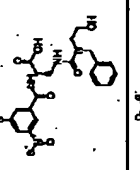
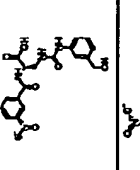
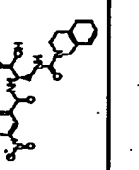
NO. ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
429		2.11	411
430		4.15	378
431		4.15	354
432		4.21	354
433		3.85	380

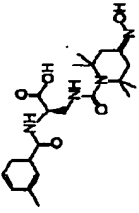
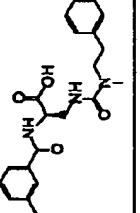
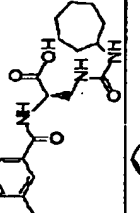
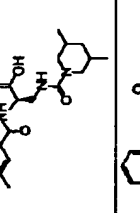
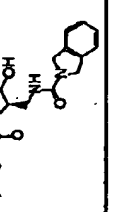
【0422】

\* \* 【表192】

459

460

MOD	Structure	retention time	MS(m/z)(%)
448		4.23	476
449		4.67	448
450		3.87	400
451		3.59	372
452		4.17	382

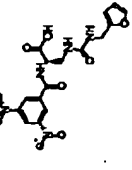
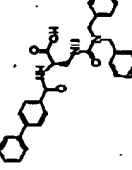
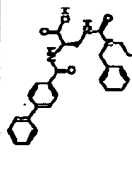
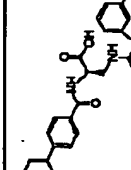
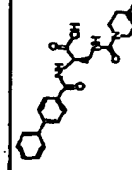
MOD	Structure	retention time	MS(m/z)(%)
441		2.31	473
442		4.23	438
443		4.29	416
444		4.27	416
445		4.01	422

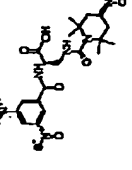
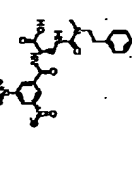
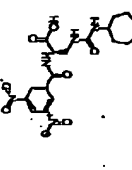
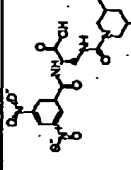
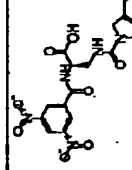
【0423】

\* 40 \* 【表193】

461

462

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
458		3.70	346
461		4.51	412
462		3.63	366
463		3.29	338
464		3.63	346

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
453		2.73	419
464		4.83	384
465		4.25	382
466		4.29	382
467		4.03	355

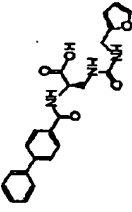
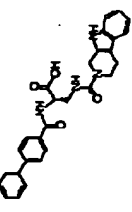
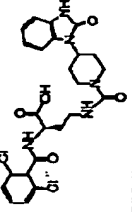
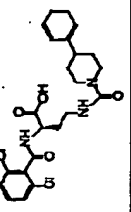
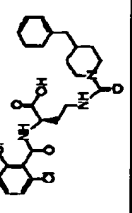
【0424】

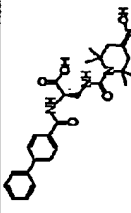
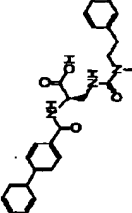
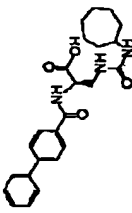
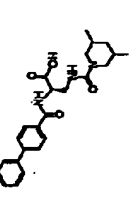
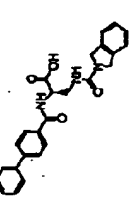
\* \* 【表194】



463

464

MOL_ID	Structure	retention time	MS (m/z) (M+H) <sup>+</sup>
470		3.47	312
472		4.06	337
485		3.71	534
487		4.55	478
488		4.51	492

MOL_ID	Structure	retention time	MS (m/z) (M+H) <sup>+</sup>
485		3.79	535
488		4.01	360
487		4.01	328
489		4.03	328
489		8.77	334

【0425】

\* 40 \* 【表195】

465

466

WQ_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
484		4.2	503
485		3.17	418
486		0.89	425
487		3.89	568
488		4.59	512

WQ_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
489		3.91	479
490		3.23	404
491		4.33	479
492		3.03	418
493		4.11	506

【0426】

\* \* 【表196】

467

468

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
505		4.38	540
506		4.45	537
507		3.83	450
508		3.01	458
509		3.61	502

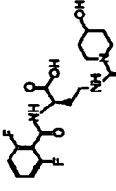
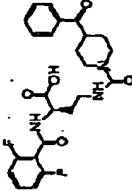
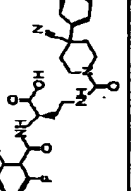
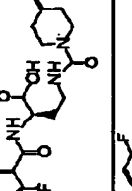
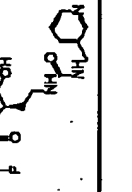
MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
500		4.73	528
501		4.21	513
502		3.65	438
503		4.59	510
504		3.47	482

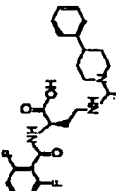
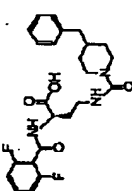
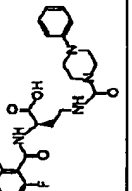
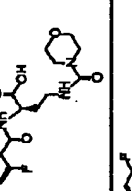
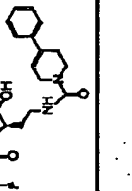
【0427】

\* \* 【表197】

469

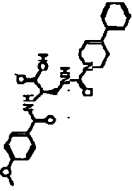
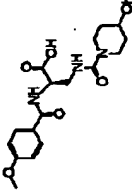
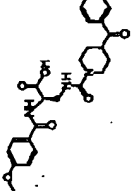
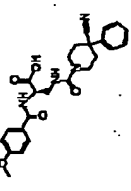
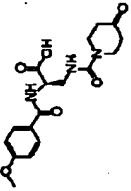
470

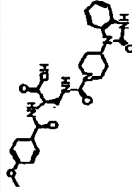
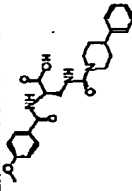
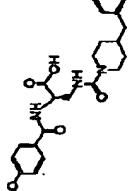
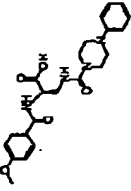
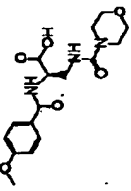
MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(%Rel)
516		1.97	386
517		4.05	474
518		4.14	471
519		2.33	384
520		0.69	383

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(%Rel)
511		4.21	448
512		4.41	480
513		3.79	447
514		2.8	972
515		4.25	444

【0428】

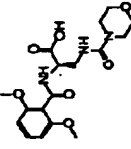
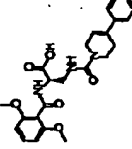
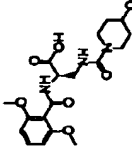
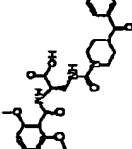
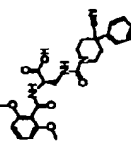
\* \* 【表198】

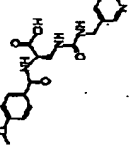
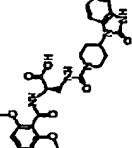
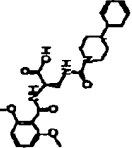
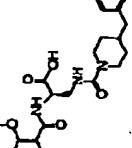
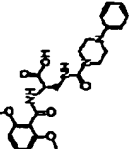
MOL_ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
527		4.3	424
528		3.11	366
529		4.14	454
530		4.18	451
531		3.29	384

MOL_ID	Structure	retention time	MS/MS (m/z)
521		3.71	482
523		4.23	426
524		4.44	440
525		3.91	427
526		3.31	552

473

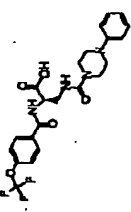
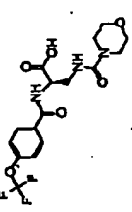
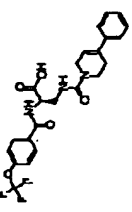
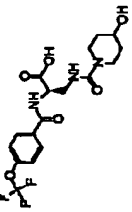
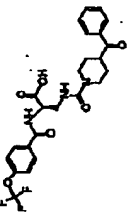
474

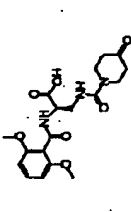
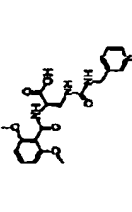
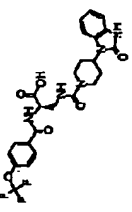
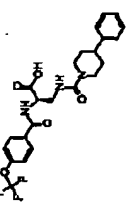
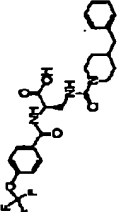
NO.	Structure	retention time	Molecular Weight
538		2.85	382
539		4.08	484
540		2.13	398
541		3.9	484
542		4	481

NO.	Structure	retention time	Molecular Weight
532		0.79	370
533		3.52	512
535		4.1	456
536		4.28	470
537		3.88	457

【0430】

\* 40 \* 【表200】

475		476	
NO.	Structure	Retention time	MS(m/z)(%rel)
573		4.57	481
574		3.8	406
575		4.86	478
576		3.82	420
577		4.46	508

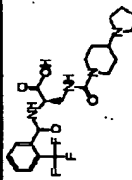
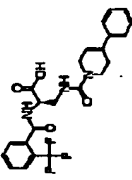
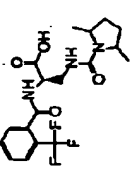
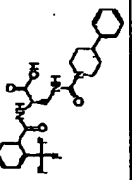
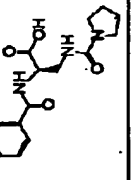
NO.	Structure	Retention time	MS(m/z)(%rel)
543		2.77	394
544		0.85	408
569		4.02	556
571		4.64	480
572		4.85	494

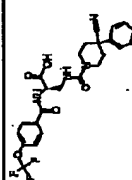
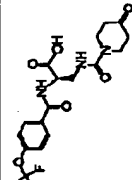
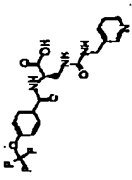
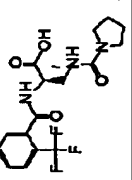
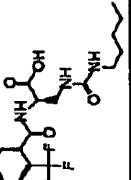
【0431】

\* 40 \* 【表201】

477

478

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(%rel)
583		1.76	467
584		4.71	462
585		3.88	402
586		4.35	464
587		3.6	320

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(%rel)
578		4.61	505
579		3.78	418
580		3.24	427
581		3.65	374
582		4.08	380

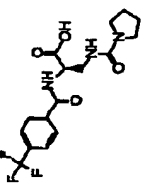
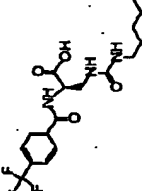
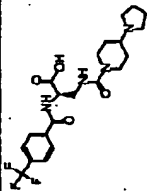
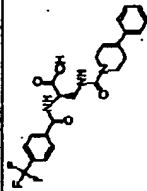
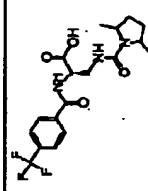
【0432】

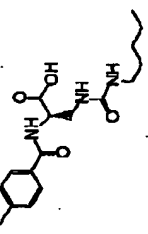
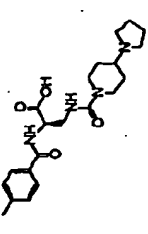
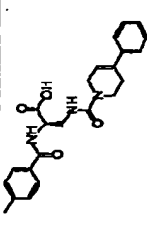
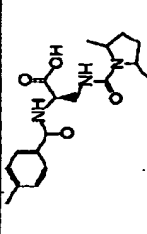
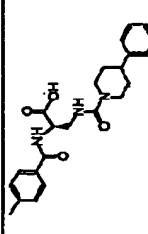
\* 40 \* 【表202】



479

480

MOL_ID	STRUCTURE	RETENTION TIME	MS(M/Z)(%R)
593		3.81	374
594		4.35	380
595		3.28	457
596		4.95	462
597		4.25	402

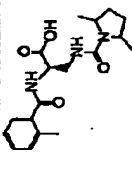
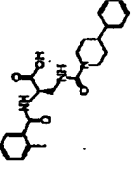
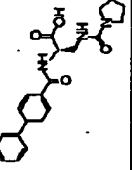
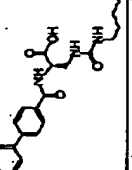
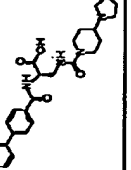
MOL_ID	STRUCTURE	RETENTION TIME	MS(M/Z)(%R)
588		4.07	336
589		2.65	403
590		4.83	408
591		8.98	348
592		4.35	410

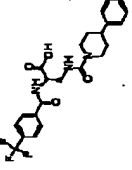
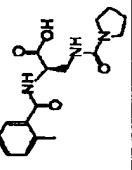
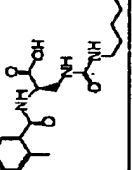
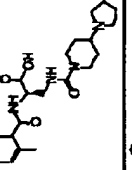
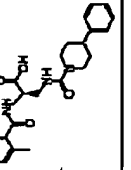
【0433】

\* \* 【表203】

481

482

MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
615		3.82	348
616		4.28	410
617		4.1	382
618		4.48	398
619		3.41	468

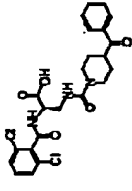
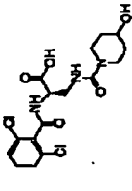
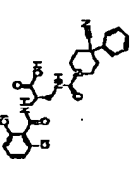
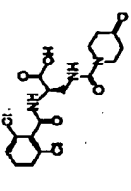
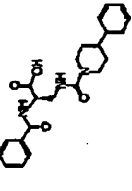
MOI_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
608		4.61	484
611		3.41	320
612		3.84	336
613		1.2	403
614		4.65	408

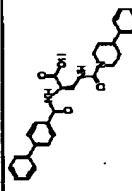
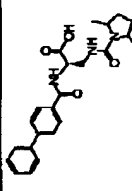
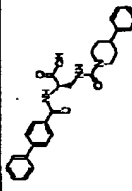
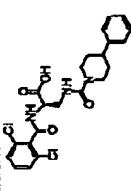
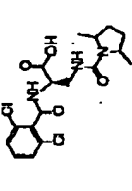
【0434】

\* 40 \* 【表204】

483

484

ISOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)( $10^{-10}$ )
631		4.07	492
632		2.81	404
633		4.15	489
634		3.05	402
635		4.21	394

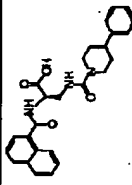
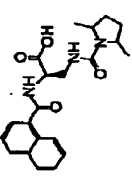
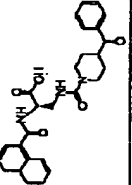
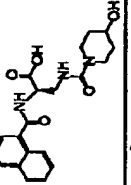
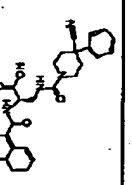
ISOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)( $10^{-10}$ )
620		5.11	470
621		4.4	410
622		4.72	472
629		4.27	462
630		3.87	402

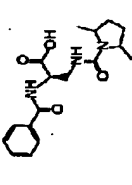
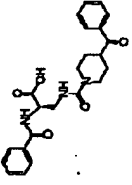
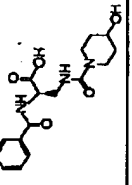
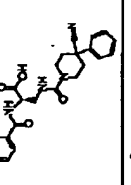
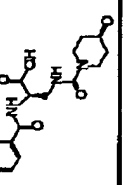
【0435】

\* 40 \* 【表205】

485

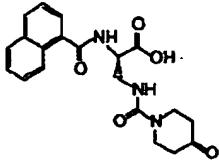
486

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>
841		4.45	444
842		4.03	394
843		4.26	474
844		3.37	386
845		4.28	471

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>
836		3.77	334
837		4.03	424
838		2.7	338
839		4.07	421
840		2.97	334

【0436】

\* 40 \* 【表206】

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) <sup>+</sup>
646		3.47	384

## 【0437】実施例28

CS-1ペプチドと可溶性インテグリンの結合に対する化合物の阻害効果

報告 (J. Bio. Chem., 262, 6886 (1987)) に従って、C S-1配列を含むペプチド (Gys Leu His Gly Pro Glu Glu Ile Leu Asp Val Pro Ser Thr) とラビットIgG(Sigma) のコンジュゲートを作製した。これをリン酸緩衝液 (以下PBS(-)と略す) で希釈し、96穴イムノプレート (NUN C) に100 $\mu$ l/ウェルずつ入れ、4℃、16時間静置して固

\* してオルトフェニレンジアミンを加えて発色させ、490nmで吸光度を測定した。この吸光度から被検化合物による結合阻害活性を求めた。可溶性インテグリン $\alpha 4 \beta 7$ についても同様に評価した。表207には、代表的な化合物の阻害活性を示した。

【0440】

【表207】

表207

化合物番号	阻害活性 (IC <sub>50</sub> :nM)
12	42
16	310
18	310

定化した。  
【0438】次に、ウェル内をPBS(-)にて2回洗浄後、80℃、10分間加熱処理した1%BSAを含むPBS溶液を300 $\mu$ l/ウェルずつ入れ、4℃、3時間静置し、その後ウェル内の溶液を吸引除去した。

【0439】各化合物と可溶性インテグリン $\alpha 4 \beta 1$  (100 $\mu$ l) を室温で20分間あらかじめ反応させた後、ウェル内でCS-1ペプチドと30℃で3時間反応させた。その後、非結合可溶性インテグリン $\alpha 4 \beta 1$  を吸引除去し、0.1%BSA含有TBS緩衝液 (150mMNaCl、25mM Tris-HCl、1mM MnCl<sub>2</sub>、pH7.4) で2回洗浄除去した。結合した可溶性インテグリン $\alpha 4 \beta 1$  にアビジン標識ワサビペルオキシダーゼ (Sigma) 標識抗体を加えて反応させた。基質と \*

【0441】

【発明の効果】本発明により、ある種のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する接着分子インテグリン $\alpha 4$ 阻害剤が提供された。また、接着分子インテグリン $\alpha 4$ を介する細胞接着を阻害する新規物質が提供された。本発明のアミノ酸誘導体は、接着分子インテグリン $\alpha 4$ を介する細胞接着を阻害する効果に優れているので、各種炎症性疾患の予防及び治療に有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード(参考)
A61K 31/40		A61K 31/40	4C069
31/4025		31/4025	4C086
31/4035		31/4035	4C204
31/4045		31/4045	4C206
31/4439		31/4439	4H006
31/445		31/445	
31/4453		31/4453	
31/45		31/45	
31/451		31/451	
31/4525		31/4525	
31/454		31/454	
31/472		31/472	

	31/4725				31/4725
	31/495				31/495
A 6 1 P	1/04			A 6 1 P	1/04
	11/02				11/02
	11/06				11/06
	13/12				13/12
	19/02				19/02
	25/28				25/28
	29/00				29/00
	37/06				37/06
	37/08				37/08
	43/00	1 1 1			43/00
C 0 7 C	275/18			C 0 7 C	275/18
	275/24				275/24
	275/26				275/26
	275/42				275/42
C 0 7 D	207/06			C 0 7 D	207/06
	209/16				209/16
	209/44				209/44
	211/16				211/16
	211/22				211/22
	211/32				211/32
	211/46				211/46
	211/58				211/58
	211/60				211/60
	211/64				211/64
	211/70				211/70
	211/72				211/72
	211/74				211/74
	217/06				217/06
	295/20				295/20
					A
					Z
	307/00				307/00
	307/52				307/52
	401/04				401/04
	405/12				405/12
	471/04	1 0 3			471/04
					1 0 3 H

- (72)発明者 伊藤 崇由  
 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会  
 社基礎研究所医薬研究所内
- (72)発明者 大野 宏  
 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会  
 社基礎研究所医薬研究所内
- (72)発明者 戒能 美枝  
 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会  
 社基礎研究所医薬研究所内
- (72)発明者 目黒 裕之  
 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会  
 社基礎研究所医薬研究所内

## Fターム(参考) 4C034 AC01

4C037 AA01 HA27

4C054 AA02 AA05 CC09 DD01 EE01

FF04 FF05 FF08 FF13 FF24

FF28 FF31 FF32

4C063 AA01 BB02 BB09 CC26 CC73

DD10 DD15 EE01

4C065 AA05 AA18 BB04 CC01 DD02

EE02 HH01 HH09 JJ01 KK01

LL01 PP01

4C069 AA02 BA01 BD06

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC16

BC17 BC21 BC28 BC30 BC39

BC50 CB05 GA02 GA07 GA12

MA01 MA04 MA10 NA14 ZA15

ZA34 ZA59 ZA66 ZA81 ZA96

ZB08 ZB11 ZB13 ZC42

4C204 BB01 CB03 CB04 DB01 DB13

DB14 EB01 EB02 FB01 FB26

GB01

4C206 AA01 AA02 AA03 GA08 GA26

KA01 MA01 MA04 NA14 ZA15

ZA34 ZA59 ZA66 ZA81 ZA96

ZB08 ZB11 ZB13 ZC42

4H006 AA01 AA03 AB22 BJ20 BJ50

BM10 BM30 BM71 BM72 BR80

BS10 BU34 BV72